

Aus der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. V. Friedberg

Eine Untersuchung über den Wert der Lecithin / Sphingo-
myelin- Ratio aus dem Hypopharynxaspirat Neugeborener
zur Beurteilung der postpartalen Lungenreife sowie
ihrer prognostischen Bedeutung und Korrelation zu
klinisch relevanten Parametern der Atemfunktion

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Michael Paul Derstroff
aus Zweibrücken

Mainz 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. V. Friedberg

Eine Untersuchung über den Wert der Lecithin / Sphingo-
myelin- Ratio aus dem Hypopharynxaspirat Neugeborener
zur Beurteilung der postpartalen Lungenreife sowie
ihrer prognostischen Bedeutung und Korrelation zu
klinisch relevanten Parametern der Atemfunktion

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Michael Paul Derstroff
aus Zweibrücken

Mainz 1981



Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Bäßler
1. Gutachter: Prof. Dr. med. V. Friedberg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Knapstein
Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.1981

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

I.	Einleitung und Problemstellung	5
II.	Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung der oberflächenaktiven Phospholipide, unter besonderer Berücksichtigung des Lecithins und Sphingomyelins, bezüglich der Ausbildung und Beurteilung der perinatalen Lungenreife	8
1.	Das klinische Bild des Atemnotsyndroms einschließlich Hyalinemembransyndroms und der dabei auftretenden morphologischen Veränderungen in der Lunge	8
2.	Nachweis antiatелеktatisch wirkender Substanzen in der Lunge und ihre Bedeutung für die fetale Lungenreife	11
3.	Die chemische Natur der oberflächenaktiven Substanzen in der Lunge, einschließlich der Biosynthese ihres wichtigsten Vertreters, des Lecithins, im Rahmen des perinatalen Lungenstoffwechsels	17
4.	Mögliche Ursachen einer unzureichenden Synthese antiatелеktatisch wirkender Substanzen in der fetalen Lunge	27
5.	Möglichkeiten der physikalischen und biochemischen Früherkennung eines drohenden Atemnotsyndroms einschließlich Hyalinemembransyndroms	32
III.	<u>Eine Untersuchung über den Wert der Lecithin/Sphingomyelin- Ratio aus dem Hypopharynxaspirat Neugeborener zur Beurteilung der postpartalen Lungenreife sowie ihrer prognostischen Bedeutung und Korrelation zu klinisch relevanten Parametern der Atemfunktion</u>	
1.	Methodik:	
a.	benutztes Material	43
b.	Analysehergang und quantitative Auswertung des L/S- Quotienten	44
c.	Statistik	46

2. Ergebnisse	47
3. Diskussion der Ergebnisse	70
IV. Zusammenfassung	77
V. Literaturverzeichnis	79

I. Einleitung und Problemstellung

Fortschritte auf dem Gebiet der Physiologie und Pathophysiologie der fetalen Lunge, der Respiratorbeatmung und Frühgeborenenintensivtherapie haben dazu beigetragen, erfolgreich gegen das Atemnotsyndrom des Neugeborenen anzugehen (Gluck und Kulovich 1973). Trotzdem ist das Atemnotsyndrom bzw. Hyalinemembransyndrom weiterhin als eine der Hauptursachen der Früh- und Neugeborenensterblichkeit anzusehen (Hobbins und Mitarbeiter 1972, Gluck 1976).

Nicht nur die Überlebenschance der respiratorisch beeinträchtigten Neugeborenen hat sich in letzter Zeit gebessert, sondern auch die Anzahl der geistig geschädigten und körperlich behinderten Kinder als Folge des perinatalen Sauerstoffmangelsyndroms wurde erfolgreich gemindert (Gluck 1976). Nach einer in Amerika durchgeführten Studie seien bei etwa 10% der Population ein bestimmter Grad von sensomotorischen Defekten festzustellen, z.B. Entwicklungsverzögerungen, Verhaltensstörungen, minimale neurologische Ausfallerscheinungen oder Kommunikationsstörungen, wie Dyslexie (Gluck 1976). Mehr als 50% dieser Abnormitäten seien, so urteilte man 1968 (Gold 1968), durch perinatale Ursachen bedingt, die durch eine adäquate geburtshelferliche Therapie hätten verhindert werden können. Da nahezu 75% der perinatalen Mortalität und Morbidität bei Risikoschwangerschaften ihre Ursachen in einer respiratorischen Insuffizienz des Neugeborenen haben, ist die Wichtigkeit einer suffizienten perinatalen Diagnostik der Lungenreife verdeutlicht (Spellacy und Mitarbeiter 1972, Wortmann und Melchert 1976).

Aus diesen Gründen ist die Notwendigkeit eines verlässlichen und aussagekräftigen Tests abzuleiten, der die fetale Lungenreife spezifisch bestimmt. Auch die therapeutischen Bemühungen um eine Risikoschwangerschaft verlangen eine sichere Beurteilung der fetalen Reife, z.B. in Bezug auf eine vorzeitige Geburtseinleitung oder

selektive Sectio (Wortmann und Melchert 1976). Früher durchgeführte Bestimmungsmethoden auf biochemischer Basis beruhten auf der Messung von Substanzen im Fruchtwasser, Serum und Urin. Was die Spezifität dieser Tests anbelangte, war keiner in der Lage, ausreichend exakt das Maß der fetalen Lungenreife anzugeben oder auf eventuell entstehende Gefahren für das Neugeborene hinzuweisen, die durch Unreife des Atemsystems bedingt sind (Wortmann und Melchert 1976). Der Reifenachweis anderer Organsysteme erlaubt keine Rückschlüsse auf eventuell vorhandene Lungenreife, da die Organogenese in unterschiedlicher Zeitsequenz verläuft (Gluck 1976).

Es ist hinreichend bekannt, daß in der fetalen Lunge die Denovo-Synthese der oberflächenaktiven Phospholipide stattfindet und diese in das Alveolarvolumen sezerniert werden. Dort nämlich setzen sie die bestehende Oberflächenspannung herab und verhindern einen Alveolarkollaps (Scarpelli und Mitarbeiter 1971). Das Atemnotsyndrom ist durch Auftreten gerade dieser Komplikationen gekennzeichnet (Gluck und Kulovich 1974, Avery und Mead 1959, Borer und Gluck 1971, Bryson und Gabert 1972, Spellacy und Mitarbeiter 1972, Gluck und Kulovich 1973). Als Sekretionsorgan verteilt die Lunge einen bestimmten Prozentsatz von oberflächenaktivem Lecithin im Verlauf des fetalen Lebens ins Fruchtwasser (Gluck 1971 und Gluck 1972). Die Gegenwart von Surfactant im Fruchtwasser wurde aufgezeigt u. a. von Klaus und Mitarbeiter 1961, Nelson 1969, Gluck und Motoyama 1967, Gluck, Scribney und Kulovich 1967, Gluck und Landowne 1970, Brumley und Hudson 1967). Die Bestimmung des Lecithin/Sphingomyelin-Quotienten im Fruchtwasser hat sich gerade in jüngster Zeit als zuverlässiger Gradmesser zur Erfassung der fetalen Lungenreife erwiesen. Es gelang mit Hilfe dieser Bestimmung, jene Kinder herauszufinden, die mit einem höheren Risiko eines postpartalen Atemnotsyndroms behaftet waren (Gluck und Kulovich 1971, Clements 1972, Bhagwanani und Mitarbei-

ter 1972, Wortmann und Melchert 1976).

Jüngst durchgeführte Untersuchungen von Hypopharynx- und Magensaftaspirat haben postpartal gezeigt, daß sie gleichermaßen als ein guter Indikator zur Beurteilung der respiratorischen Situation des Neugeborenen angesehen werden können. Dunn und Bhatnagar (1973) fordern 1973 einen festen Platz dieser Verfahren in der perinatalogischen Diagnostik. Nach den Untersuchungen von Lorenz und Rüttgers (1975) sind die Phospholipid-Bestimmungen im Zusammenhang mit der Beurteilung der perinatalen Lungenreife aus der modernen Klinik nicht mehr wegzudenken.

Ausgehend von dieser Vorstellung wurde in der vorliegenden Arbeit ein Beitrag zur Bewertung der perinatalen Reife versucht, mit der Frage, ob die Aspirat-L / S- Ratio, direkt postpartal gewonnen, ein ebenso zuverlässiger Indikator für die perinatale Lungenreife und die respiratorische Situation des Neugeborenen darstellt, wie dies von der Fruchtwasser L/S- Ratio bereits hinreichend bekannt ist. Es wurde versucht, eine Korrelation zu bestimmten klinischen Werten, wie Apgar-Score, Blut- pH, Blutgasen, postpartalem Sauerstoff- und Bikarbonatbedarf und der Notwendigkeit einer postpartalen Atmungsüberwachung bzw. Intubation feststellen zu können. Ferner war Ziel der Arbeit, den Aspirat-L/S- Quotienten zu weiteren Parametern der kindlichen Reife, wie Reifegrad nach Dubowitz (1970), bipartalem Schäeldurchmesser, Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer in Bezug zu setzen. Letztlich wurde der zeitliche Verlauf der Aspirat- L/S- Ratio während der ersten Lebensstunden erfaßt und mit der Entwicklung des klinischen Bildes der Neugeborenen verglichen.

II. Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung der oberflächenaktiven Phospholipide, unter besonderer Berücksichtigung des Lecithins und Sphingomyelins, bezüglich der Ausbildung und Beurteilung der perinatalen Lungenreife.

1. Das klinische Bild des Atemnotsyndroms einschließlich des Hyalinemembransyndroms und der dabei auftretenden morphologischen Veränderungen in der Lunge.

Unter dem neonatalen Atemnotsyndrom versteht man eine Erkrankung, die gehäuft bei Frühgeborenen (10 - 15%), Neugeborenen diabetischer Mütter und Sectiokindern auftritt und begleitet ist von schwerer Atemnot, Zyanose und expiratorischem Stöhnen, dem Bild einer Asphyxie entsprechend (Manzke und Simon 1976). Asphyxie bezeichnet jeden Sauerstoffmangel vor, während oder nach der Geburt. Mit Hilfe der Blutgasanalyse werden Hypoxie, Hyperkapnie und eine metabolische Azidose nachgewiesen. Häufig verschlechtert sich die Situation des Neugeborenen durch gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Parameter im Sinne eines Zirkulus vitiosus (Manzke und Simon 1976). Davies und Mitarbeiter (1972) sowie Reynolds und Robertson (1968) fordern für die Diagnose Atemnotsyndrom folgende Parameter, von denen mindestens 2 vorhanden sein müssen und sich entweder innerhalb von 4 Stunden entwickelt haben sollten oder noch bestehen:

1. Atemfrequenz über 60/min.
2. Interkostale Einziehung.
3. Stöhnendes Expirium.
4. Künstliche Beatmung.

Auch beim Hyalinemembransyndrom liegt der klinische Zustand einer postpartalen Asphyxie vor, die sofort nach der Geburt einsetzt oder um wenige Stunden versetzt beginnen kann, verbunden mit dem Nachweis von hyalinen Membranen in den Lungenalveolen (Bossi 1978, Reynolds und Robertson

1968). Von hyalinen Membranen spricht man, wenn eosinophiles Material als Begrenzung der respiratorischen Bronchiolen zu finden und in Alveolargänge und Alveolarwände eingelagert ist (Reynolds und Robertson 1968). Es finden sich dann weitverzweigte Regionen in der Lunge, wo infolge resorbierter Luft die Alveolargänge und Alveolen kollabiert sind (Lauweryns 1965). Jedoch liegen auch Überblähte Lungenparenchymabschnitte vor mit akutem alveolärem Emphysem. Der respiratorische Anteil des Lungengewebes imponiert unter dem Mikroskop bei hyalinen Membranen als breite bindegewebsreiche Zone, die von einzelnen Gefäßen durchsetzt ist. Die terminalen und respiratorischen Bronchiolen sind dilatiert. In ihren Wandungen kommt es schon nach wenigen Stunden zur Ausscheidung von hyalinem Material. Die Alveolen selbst sind luftleer. Auffällig ist ein deutliches interstitielles Ödem sowie ausgedehnte alveoläre Blutungen (Wierich und Hartung 1977). Die peripheren Lungenarterienäste und Arteriolen sind enggestellt, die Kapillaren gestaut und die Lymphgefäße erweitert (Manzke und Simon 1976).

Die Bildung hyaliner Membranen beim Atemnotsyndrom wird unterstützt durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität in der Lunge und einen relativen Mangel an fibrinolytisch wirkenden Enzymen (Liebermann 1969). Es kommt zu einem Ausschwitzen von Serumproteinen und Fibrin aus hypoxisch geschädigten und gestauten Kapillaren (Gittlin und Craig 1956 und Bossi 1978).

Makroskopisch bietet sich bei der Sektion eine kleine atelektatische Lunge, von dunkelblauroter Farbe und verfestigter, milzähnlicher Konsistenz. Oft sieht man auch herdförmige Atelektasen, Dystelektasen, Oberblähungen und ein interstitielles Emphysem mit perschnurartig aneinandergereihten Bläschen nach Lufteintritt ins Interstitium. Als nicht selten auftretende Komplikation kann es nach Reißen dieser Bläschen zu einem Spontanpneumothorax kommen (Wierich und Hartung 1977, Manzke und Simon 1976).

Eine Atelektase allein ist kein diagnostisches Kriterium für ein Hyalinemembransyndrom (Reynolds und Robertson 1968). Die sichere Diagnose wurde früher nur durch Autopsie gestellt (Rudolf und Smith 1960). Heute gilt die Röntgenuntersuchung als zuverlässiger Nachweis von hyalinen Membranen. Im Röntgenbild wird das Hyalinemembransyndrom in vier Schweregrade eingeteilt (Bossi 1978):

- Grad I: Feine retikulogranuläre Zeichnung, verursacht durch eine variable Atelektasenbildung der Alveolarsäcke mit Oberblähung der Ductus alveolares und der terminalen Bronchiolen.
- Grad II: Zusätzliches Bronchopneumogramm bedingt durch Atelektasen entlang der Bronchien.
- Grad III: Zusätzliches Verschwimmen der Lungenzwerchfell- und Herzlungengrenzen, hervorgerufen durch ausgedehnte atelektatische Bezirke.
- Grad IV: Weiße Lunge.

Man hat differentialdiagnostisch Schwierigkeiten leichtere Formen des Hyalinemembransyndroms von einem verlangsamten Abtransport der intraalveolären Flüssigkeit oder von einer Aspiration klaren Fruchtwassers zu unterscheiden. Doch zeigen diese Zustände gute Bereitschaft zur Besserung, während das Hyalinemembransyndrom mit einer zu Beginn liegenden Verschlechterung einhergeht, die sich bis zur etwa 36sten Stunde fortsetzt (Bossi 1978).

Eine Reihe unterschiedlicher Bedingungen, unter denen ebenfalls hyaline Membranen auftreten können, sind ferner bekannt (Avery 1964). So sieht man z. B. auch hyaline Membranen bei massiver Extravasation von Blut oder Ödemflüssigkeit in die Alveolarräume, wie das bei pulmonaler Hämorrhagie oder Hydrops fetalis der Fall ist (Reynolds und Robertson 1968). In etwa 50% der Fälle kommt es ohne angemessene Therapie, die durch künstliche Atemhilfe gewährt wird, zum Tode durch Ersticken (Manzke und Simon 1976).

Die postpartale Vitalität des Säuglings wird nach dem weitverbreiteten Schema von Virginia Apgar beurteilt.

Dabei werden Hautfarbe des Neugeborenen, Puls, Gesichtsbewegungen beim Absaugen der oberen Luftwege, Muskeltonus und Atmung mit Punkten von jeweils bis zu 2 bewertet (Manzke und Simon 1976).

2. Nachweis antiatelektatisch wirkender Substanzen in der Lunge und ihre Bedeutung für die fetale Lungenreife.

Den Beginn der Lungenentwicklung finden wir in der 3. bis 4. Fetalwoche. Die Lunge ist allerdings bis zum 6. bzw. 7. Monat noch zu keiner Sauerstoffaustauschfunktion in der Lage. Von hier an aber verzeichnet die Zahl der Lungenalveolen eine ständige Zunahme, die bis zum Ende der Schwangerschaft noch nicht beendet ist (Martin 1976). Man findet in den Alveolen eine Flüssigkeit, die, so vermutet man, durch Sekretion des Alveolarepithels entstanden und nicht durch Aspiration von Fruchtwasser dorthin gelangt ist (Martin 1976).

Diese intraalveolare Flüssigkeit kann zum einen durch die oberen Luftwege abfließen und verschluckt werden, zum anderen sich dem Fruchtwasser beimischen (Martin 1976). Jedoch kann auch im Rahmen von physiologischen intrauterinen Atembewegungen Fruchtwasser in die Trachea eintreten und eventuell noch weiter vordringen (Mietens 1977).

Potter und Bohlender (1941) haben sich in ihren Arbeiten mit der Entwicklung der fetalen Lunge eingehend befaßt. Nach ihrer Beschreibung findet sich mit fortschreitender intrauteriner Entwicklung in den Alveolen, deren Wände niemals kollabiert sind und die bald ein deutliches Lumen besitzen, ein Sekret.

Studien an Kindern mit anatomischen Mißbildungen, die ein Eindringen von Fruchtwasser in die Lungenalveolen unmöglich machten, bewiesen, daß eine Transsudation stattfindet von Flüssigkeit durch die Alveolarwände in die Alveolarlumen (Potter und Bohlender 1941). Im späten Fetalleben kommt es zu einem allmählichen Dünnerwerden der Alveolarsepten. Die Alveolarzellen entwickeln

lamelläre Einschlußkörperchen. Die Lunge ist nun nicht mehr in kollabiertem Zustand, ist nicht atelektatisch, sondern flüssigkeitsgefüllt (Comroe 1968).

Heute weiß man sicher, daß der größte Teil der intrapulmonalen Flüssigkeit von der Lunge selbst sezerniert wird und nicht aus Fruchtwasser besteht (Comroe 1968).

Vielmehr diskutiert man, daß ein Teil des Fruchtwassers pulmonalen Ursprungs sei. Sekrete der Alveolarzellen und tracheobronchialen Drüsen sowie Transsudate aus Lungenkapillaren sind an der Fruchtwasserbildung beteiligt (Comroe 1968).

Die Entdeckung der inneren Oberflächenschicht der Lunge und ihrer Eigenschaften begann 1929 durch die Versuche von v. Neergard (1929) an narkotisierten Tieren. Er blähte deren Lungen mit Luft auf und erstellte eine Druck- Volumenbeziehung, sodann füllte er die Lungen mit physiologischer NaCl-Lösung und sah, daß er zur Füllung der Lunge mit einer Flüssigkeit nur die Hälfte des Druckes einsetzen mußte wie bei einer gleichgroßen Füllung mit Luft (v. Neergard 1929). Er hat richtig daraus geschlossen, daß an der Grenzschicht Luft-Flüssigkeit hohe alveoläre Oberflächenspannungskräfte angenommen werden müssen, während die Grenzfläche Flüssigkeit - Flüssigkeit, wie vorher bei dem Versuch mit NaCl-Lösung, praktisch keine Oberflächenspannung besitzt (Comroe 1968). Vergleiche hierzu Abbildung 1.

Da bei diesen Versuchen die Spannung der inneren Lungenoberfläche bei starker Dehnung sehr hoch war, bei nur geringer Dehnung aber sehr niedrig, vermutete Clements das Vorhandensein einer besonderen oberflächenaktiven Substanz, die keine gewöhnliche Gewebsflüssigkeit, auch kein Plasma sein konnte (Clements und Mitarbeiter 1958). Bei seinen Messungen (Clements und Tierney 1964), wozu er Material aus Lungen frischverstorbenen, respiratorisch nicht beeinträchtigter Neugeborener durch wiederholtes Auswaschen und Homogenisierung gewonnen hatte, brachte Clements diese

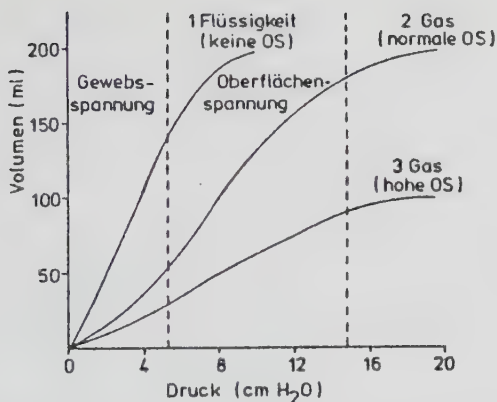


Abb. 1: Blähung der Lunge mit Luft und mit einer Flüssigkeit. Kurve 2: Lunge mit normaler Oberflächenspannung. Kurve 1: Luftleere gleiche Lunge, gedehnt mit einer Flüssigkeit unter gleichen Druckverhältnissen. Kurve 3: bei einer hohen Oberflächenspannung an der alveolären Grenzfläche ist nur noch eine viel geringere Dehnung möglich bei gleichem Druck (Comroe 1968).

Substanzen auf die Oberfläche einer später nach ihm benannten Waage, die der genauen Erfassung bestehender Oberflächenspannungen diene. Bei maximaler Dehnung wurden Spannungen bis zu $40 - 50 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-1}$ erreicht, bei Nachlassen der Spannung, Werte von nahezu $0 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-1}$. Das heißt, daß die isolierte Substanz in hohem Maße die Fähigkeit besaß, die bestehende Oberflächenspannung zu reduzieren.

Nach Clements (1962) reicht dieser oberflächenaktive Film aus, um die Alveolen zu stabilisieren und einem Kollabieren der kleineren Alveolen in der expiratorischen Phase entgegenzuwirken. Somit kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen kleinen und großen Alveolen. Die Folge von unphysiologisch hohen Oberflächen-

spannungskräften dagegen wäre ein Kollabieren der Alveolen. Die genannten Kräfte werden wirksam an der alveolären Grenzfläche zwischen Luft und Flüssigkeit und werden nach dem La place' schen Gesetz umso größer, je kleiner der Alveolarradius ist (Wierich und Hartung 1977, Martin 1976). Ferner ist es unter pathologischen Verhältnissen möglich, daß nur die kleineren Alveolen kollabieren die großen aber Überdehnt werden. In diesem Falle kommt es zur Emphysembildung. Bei nachgewiesener Fähigkeit zur Erniedrigung der Oberflächenspannung benötigt die Lunge zur Ventilation nur einen relativ geringen Arbeitsaufwand durch die Atemmuskulatur. Selbst bei einem kleinen transpulmonalen Druck bleiben die Lungen lufthaltig (Comroe 1968).

Weibel (1968) ist es in perfusionsfixierten Tierlungen und Giesecking (1971) in Lungen von früh verstorbenen Neugeborenen gelungen, elektronenmikroskopisch bei entsprechender Fixierung einen Oberflächenfilm zwischen Alveolarraum und der äußeren Zellmembran von Pneumocyten I nachzuweisen.

Ein Fehlen dieser oberflächenaktiven Substanz in der kindlichen Lunge bedeutet also eine mangelnde endexpiratorische Stabilität. Die Oberflächenspannung wird beim Kleinerwerden der Alveolen nicht genügend vermindert, demnach kollabieren viele Alveolen (Avery und Mead 1959, Comroe 1968). Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 2 und 3 veranschaulicht.

Die Arbeiten von Pattle (1958, 1962) und von Clements (1958) hatten grundlegende Bedeutung bei der Suche nach den Ursachen des Atemnotsyndromes des Neugeborenen. Sie lieferten sichere Hinweise dafür, daß eine die Alveolen auskleidende oberflächenaktive Substanz in ihrer Aktivität beeinträchtigt ist und den zentralen pathognomischen Faktor darstellt. Vergleiche Abbildung 4.

Schon Avery und Mead haben 1959 durch ihre Untersuchungen gezeigt, daß für die Ausbildung ausgedehnter Atelektasen ein Mangel an oberflächenaktiven Substanzen verantwortlich

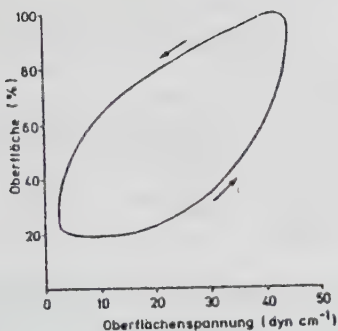


Abb. 2:

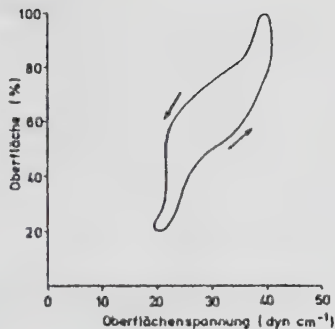


Abb. 3:

Oberflächenspannung von Lungenextrakten: Links: Extrakt aus einer normalen Lunge: Minimale Oberflächenspannung nach Kompression des Oberflächenfilms auf 20% der Ausgangsgröße = $2 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-1}$. Rechts: Extrakt aus einer Lunge eines Neugeborenen, das wegen hyaliner pulmonaler Membranen gestorben war: Minimale Oberflächenspannung = $20 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-1}$. Nach J. Clements und W. Tooley aus Comroe (1968).

ist. Denn bei den Kindern, die unter dem Bilde eines Hyalinemembransyndroms verstarben, war ohne Ausnahme das Oberflächenverhalten der Lungenextrakte verschieden von den Kindern, die aus anderen Ursachen bzw. respiratorisch unbeeinträchtigt starben. Ein Beispiel hierzu zeigt Abbildung 5.

Adams und Fujiwara (1965) sowie Gruenwald (1966) lieferten weitere Beweise für die Bedeutung des Fehlens von oberflächenaktiven Substanzen bei der Entwicklung eines Atemnotsyndroms oder Hyalinemembransyndroms. Dieser Mangel führt zu Atelektasenbildung, was eine Minderung der Atem- bzw. Lungenvolumina bedeutet und die Atemmechanik stark beeinträchtigt (Wenner 1977). Deutlich ist die Verminderung der funktionellen Residualkapazität bei Kindern mit Atemnotsyndrom (häufig nur halb

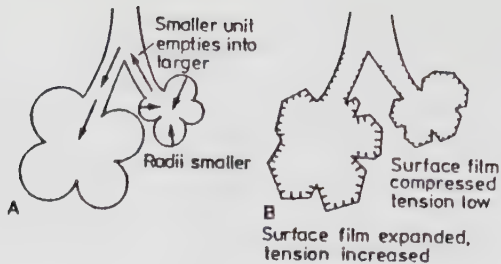


Abb. 4: Alveolen mit (B) und ohne (A) oberflächenaktiven Film: Tendenz der Alveolen ohne Surfactant zu kollabieren. Nach Kendig und Mitarb. aus Chernik und Avery (1972).

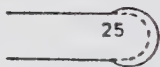
Gesundes Kind	Neugeborenes mit hyalinen Membranen
 50 Atemweg Alveolus	 25 Hyaline Membran Atemweg Alveolus
$\text{Druck} = \frac{2 \times \text{Spannung}}{\text{Radius}}$ $= \frac{2 \times 5 \text{ (dyn cm}^{-1}\text{)}}{50 \text{ (}\mu\text{)}}$ $= 2 \text{ cm Wasser}$	$\text{Druck} = \frac{2 \times \text{Spannung}}{\text{Radius}}$ $= \frac{2 \times 25 \text{ (dyn cm}^{-1}\text{)}}{25 \text{ (}\mu\text{)}}$ $= 20 \text{ cm Wasser}$

Abb. 5: Alveolarkollaps durch Verlust der oberflächenaktiven Auskleidung: Links ein gesundes Kleinkind, rechts Kleinkind mit hyalinen, pulmonalen Membranen. Zur Blähung der Alveole auf ein Volumen von 50 benötigt das gesunde Kind einen Druck von 2 cm H₂O, das Kranke einen von 20 cm H₂O. Nach J. Clements aus Comroe (1968).

so hoch) gegenüber Neugeborenen, die respiratorisch unauffällig waren (Tori und Mitarbeiter 1973) und kein Defizit an oberflächenaktiven Substanzen zeigten. Als weitere Konsequenz aus dem geschilderten Zustand entwickelt sich eine Hypoventilation mit CO_2 - Retention (Wenner 1977). Die klinischen Folgen sind allgemein das eingangs geschilderte Krankheitsbild des Atemnotsyndroms einschließlich Hyalinemembransyndroms, Erkrankungen, die sich sowohl vom klinischen Schweregrad als auch der Pathomorphologie her unterscheiden.

3. Die chemische Natur der oberflächenaktiven Substanzen in der Lunge, einschließlich der Biosynthese ihres wichtigsten Vertreters, des Lecithins, im Rahmen des perinatalen Lungenstoffwechsels.

Als Anteile der die Alveolen auskleidenden azellulären Schicht, welche die dargestellten oberflächenaktiven Wirkungen besitzt, sind einwandfrei Lipide und Proteine isoliert worden. Weniger sicher konnten Glukoproteine und Lipoproteine nachgewiesen werden (Kuss 1977). Insgesamt ist eine gute Korrelation zwischen der Oberflächenaktivität der inneren Lungenoberfläche und seiner Lipidkomposition festzustellen (Adams und Fujiwara 1965). Den Untersuchungen von Adams und Fujiwara (1965) zufolge war bei allen isolierten Lungenextrakten früh verstorbener Neugeborener die qualitative Zusammensetzung nahezu gleich. Quantitativ zeigten sich hinsichtlich der Lipidzusammensetzung jedoch größere Unterschiede. So fand man bei schwacher Oberflächenaktivität, gemessen mit der bekannten Wilhelmy-Waage, beträchtlich weniger Gesamtlipide mit einem relativ geringeren Anteil an Phospholipiden, namentlich an Lecithin, gegenüber Extrakten mit hoher Oberflächenaktivität. Brumley weist in seiner Arbeit von 1967 (Brumley und Hudson 1967) auf die signifikante Übereinstimmung zwischen der Phospholipidkonzentration pro Gramm Lungennaßgewicht und der Fähigkeit zur Minderung der Oberflächenspannung auf der

Wilhelmy-Waage hin.

Unter den oberflächenaktiven Lungenextrakten ist somit ein besonderes Augenmerk auf die Lipidfraktion zu richten, da von ihr die größte Oberflächenwirkung angenommen wird. Die prozentmäßige Verteilung der oberflächenaktiven Substanzen sieht folgendermaßen aus:

90 % Phospholipide

10 % Cholesterine (Colacicco 1973, King 1974)

Aber auch vielen der anderen säulenchromatographisch nachgewiesenen Lipiden und Lipoiden kommt möglicherweise hinsichtlich der Oberflächenaktivität eine große Bedeutung zu, ebenso einer Proteinkomponente, von der ein Stabilisierungseffekt angenommen wird (Adams und Fujiwara 1965, Scarpelli 1967, Colacicco 1973).

Hier ist das Albumin zu nennen, das ein wichtiger Molekülstabilisator für die Trachealaspiratphospholipide ist und wesentlich zur Löslichkeit im wässrigen Milieu beiträgt (Scarpelli 1967). Scarpelli hat die Surfactant-Lipide in einer Sephadex-Gel-Filtrations-säule voneinander getrennt und chemisch dargestellt. In der ersten Sephadex-Fraktion, die die oberflächenaktiven Phospholipide enthielt, waren vertreten: Lecithin, Sphingomyelin, Phosphatidyläthanolamin und neutrale Lipide.

Schon 1946 isolierte Thannhauser (1946) in Tierlungen das 1,2 Dipalmityl-Lecithin als eine wesentliche oberflächenaktive Substanz. Sehr gute Oberflächenaktivität haben Gluck und Motoyama (1967) vor allem bei acetonefällbaren Lipidfraktionen gefunden, wozu bestimmte Formen des Lecithins, Sphingomyelin, Phosphatidyl-dimethyläthanolamin und das Phosphatidylinositol gehörten. Ein Anstieg dieses acetonefällbaren Lecithins auf 11 % des Gesamtlecithins wird beim Feten zum Termin beobachtet, während schon 1 Stunde nach Atmungsbeginn dieser Anteil auf 50 % angestiegen ist (Gluck, Scribney und Kulovich 1967 in einer Arbeit mit Kaninchen als Quelle für die Lungenhomogenate).

Das sonstige Vorkommen der oberflächenaktiven Phospholipide in der Natur ist vielfältig und grundlegend. Unentbehrlich sind sie als Bestandteile und Bausteine von

Zellwänden (Gluck 1971).

Brumley, Chernik und Mitarbeiter (1967) sowie Gluck, Scribney und Kulovich (1967) sehen als Ergebnis ihrer Arbeiten, daß es zusammen mit der Reifebildung der Lunge und der aufkommenden Alveolarstabilität zugleich zu einem Anstieg von Dipalmityl-Lecithin in den Lungen kommt. Sie verbinden die Beurteilung - Lungenreife - unmittelbar mit der Fähigkeit dieses Organs, oberflächenaktives Lecithin bilden zu können.

Das Dipalmityl-Lecithin hat hervorragende oberflächenaktive Eigenschaften und ist auch in relativ so großer Menge pro Gramm Lungennaßgewicht vorhanden, daß es ausreicht, die innere Lungenoberfläche mit einem dünnen Film zu überziehen (Tierney 1967).

Als ein disaturiertes Phosphatidyl-Cholin-Molekül hat das Lecithin die erforderlichen ampholytischen Eigenschaften einer Substanz mit guter Oberflächenaktivität, einerseits durch den Besitz einer hydrophilen polaren Ammoniumgruppe, andererseits durch die hydrophoben geradkettigen Fettsäuren in der α - und β -Position (Brumley und Hudson 1967).

Durch die Wasserunlöslichkeit des lipophilen Schwanzteiles des Moleküls ist somit die Voraussetzung zur Bildung einer Abgrenzungslinie im Bereich der Alveolarmembran gegeben. Abbildung 6 zeigt schematisch den Wandaufbau eines Alveolus.

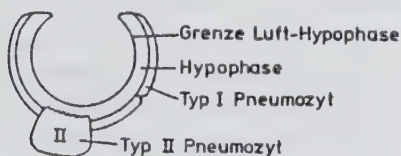


Abb. 6: Schematische Darstellung eines Alveolus nach Colacicco und Scarpelli (1973).

Diese chemischen bzw. molekularen Strukturanteile haben zusammen mit den langkettigen Acylgruppen einen sehr wichtigen Einfluß auf die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Moleküls (Chapman 1975, Dervichian 1964).

Die Grundstruktur ist ein 3-C-Atom-Glycerol-Molekül mit Fettsäuren verestert in der α - und β -Position, am γ -C-Atom sitzt die namensgebende und für die chemischen Charakteristika verantwortliche Phosphatgruppe (Gluck 1971).

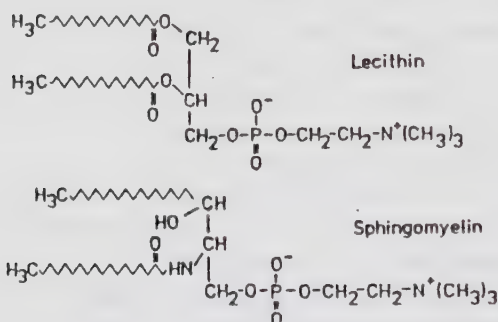


Abb. 7: Strukturformeln von Lecithin und Sphingomyelin aus Buddecke, Grundriß der Biochemie (1973).

Anders gebaut ist das Sphingomyelin, das eine langkettige Sphingosin-Achse besitzt. Seine Fettsäuren sind durch eine Amid-Bindung gekoppelt und nicht verestert (Gluck 1971). Die Sphingomyelinstruktur schließt auch Phosphat und Cholin mit ein, ähnlich dem Lecithin (Gluck 1976).

Gluck und Landowne (1970) haben in einer gaschromatographischen Studie die Fettsäuresubstituenten am α - und β -C-Atom des Lecithins nochmals näher untersucht.

Dabei waren am oberflächenaktiven Lecithin ca. 70 % hochgesättigte Fettsäuren anzutreffen, beim nichtoberflächenaktiven Lecithin dagegen nur 25 %, und zwar jeweils Palmitinsäure und Myristinsäure beim Phosphatidyl-Dimethyl-äthanolamin, einem ebenfalls oberflächenaktiven Zwischenprodukt auf dem Weg zur Lecithinsynthese. Terminkinder werden

geboren mit relativ mehr β - Palmitinsäure am Lecithin und schon nach 12 - 18 Stunden bestehen in der β - Fettsäureesterzusammensetzung keine quantitativen Unterschiede mehr zwischen Palmitinsäure und Myristinsäure: Ein Anzeichen für die Aktivität beider Hauptsynthesewege (Gluck, Kulovich und Eidelmann 1972).

Generell scheint die Oberflächenaktivität verbunden zu sein mit gesättigten Fettsäuren in der α - und β -Position des Lecithinmoleküls (Gluck und Landowne 1970).

Die restlichen aktiven Phospholipide sind Derivate des Glycerol. Zu den wichtigeren unter ihnen gehören: das Phosphatidylinositol, das Phosphatidylserin und das Phosphatidyläthanolamin und eine neuerdings näher beschriebene Verbindung, das Phosphatidylglycerol (Hallmann und Gluck 1974). Das Phosphatidylglycerol erscheint solange nicht in signifikanter Menge im Alveolarsekret bis die Lunge reif geworden ist (Hallmann, Feldman und Gluck 1975).

Nach Gluck und Motoyama (1967) besteht eine zeitlich gute Korrelation zwischen der intrazellulären Einlagerung von oberflächenaktivem Lecithin und einer steigenden Anzahl von elektronenmikroskopisch nachweisbaren osmiophilen Einschlusskörperchen im Verlauf der Schwangerschaft in den Alveolarzellen (Hallmann, Feldman und Gluck 1975), die Macklin (1954) ursprünglich als Pneumozysten bezeichnete.

1972 haben Gluck und Mitarbeiter ein stark oberflächenaktives Dipalmityl-Lecithin dargestellt, dessen vorwiegende Bildung in den Alveolarzellen (Pneumozysten Typ II) stattfindet.

Das aus Alveolarzellen isolierte Phospholipidprofil ist dem aus Alveolerspülungen gewonnenen Surfactant - Material chemisch sehr ähnlich (Hallmann, Feldman und Gluck 1975).

Durch die in-vitro Studien von Hallmann wird auch die Vermutung unterstützt, daß die de novo-Synthese von Lecithin, Phosphatidylinositol und Phosphatidylglycerol in den zur Mikrosomenfraktion gehörenden Membranen des endoplasmatischen Retikulums abläuft. Denn die Fettsäure-

substituenten der aktiven Phospholipide in den lamellären Einschlusskörperchen, die eine Art Depotfunktion für den Surfactant - Faktor haben, um ihn bei Bedarf in die Alveolen ausstoßen zu können, stimmen gut mit den Fettsäuremuster der Mikrosomenfraktion überein (Hallmann, Feldman und Gluck 1975).

Die mikrosomale Syntheseaktivität korreliert gut mit dem Phospholipidgehalt des Surfactant - Faktors.

Durch die Gewinnung von Trachealaspirat war es möglich die Biosynthese der oberflächenaktiven Phospholipide am Lebenden zu verfolgen. Das Trachealaspirat, das unter direkter Sicht mit dem Laryngoskop gewonnen wurde, war identisch mit dem bei den meisten Kindern kurz nach der Geburt gefundenen Mucus. Deshalb erbringt eine vorsichtige hypopharyngeale Aspiration Lungensekret bei Kindern, die noch nicht gefüttert wurden (Gluck 1971).

Bis 1974 waren zwei verschiedene Synthesewege mit Sicherheit nachgewiesen (Goerke 1974). Grundlegend hat Gluck die Synthesewege des Lecithins dargestellt (Gluck und Motoyama 1967, Gluck, Scribney und Kulovich 1967, Gluck und Landowne 1970, Gluck, Kulovich und Eidelman 1972).

Die prinzipiellen Synthesewege sind I. der Cholintransferaseweg und II. der N-Methyltransferaseweg (Gluck und Landowne 1970). Vergleiche Abbildung 8.

Dabei sind das CDP- Cholin und CDP- Äthanolamin wichtige Zwischenprodukte, wobei ersteres aus Cholin über Phosphorylcholin und weiterer Aktivierung mittels eines CTP entsteht, letzteres aus einem phosphorylierten Äthanolamin gebildet wird (Kuss 1977, Buddecke 1973). Die Phosphatidsäuren werden zu einem Diacylglycerid hydrolysiert durch die Aktivität einer Phosphatidsäure - Phosphohydrolase. Ein entsprechendes Diglycerid steht als Acceptorsubstanz zur Verfügung, um einmal das CDP- Cholin im I. Syntheseweg und einmal das CDP- Äthanolamin im II. Syntheseweg aufzunehmen.

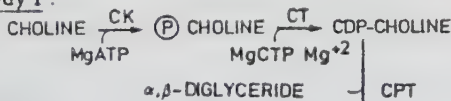
Das im II. Stoffwechselweg gebildete Phosphatidyläthanolamin wird unter der Katalyse der N- Methyl- Transferase

mit einem S- Adenosyl- Methionin- Molekül als CH_3 - Dona-
tor zu Phosphatidyl- Cholin. Im I. Syntheseweg entsteht
gleich unter Mitwirkung der Cholin- Diglycerid- Transfera-
se das Endprodukt Phosphatidylcholin, namentlich Lecithin
(Epstein und Farrell 1975, Kuss 1977).

Die Lecithinsynthese ist somit an die ausreichende Bereit-
stellung von Glycerin- Derivaten gebunden, so daß die
de novo- Synthese bereits früh durch Alterationen im
Fett- bzw. Kohlehydratstoffwechsel beeinträchtigt werden
kann (Kuss 1977).

Fetale Lungenlecithin-Biosynthese

Pathway I :



Pathway II :

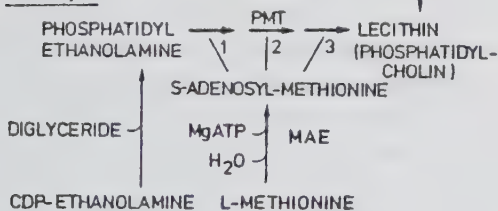


Abb.8: Stoffwechselwege der de novo- Biosynthese von
Lungen- Lecithin: nach Epstein und Farrell 1975.

CK = Cholin- Kinase

CT = Cytidyl- Transferase

CPT = Cholin- Phosphotransferase

PMT = Phosphatidyl- N- Methyl- Transferase

Zum zeitlichen Verlauf sei gesagt, daß die dargestellten
Stoffwechselwege besonders im letzten Schwangerschafts-
drittel aktiv sind. Der Befund wurde von Gluck und Mit-
arbeitern zunächst bei fetalen Kaninchen erhoben (1965).

Für den menschlichen Fetus gilt ein Nachweis des CDP- Cholin-

Weges in der 18. - 20. Schwangerschaftswoche bei gleichzeitigem Fehlen von Vorstufen des Methylierungsweges (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972).

Erst richtig aktiv und reif wird der CDP- Cholin-Transferaseweg in der 35. Woche und er ist identisch mit den bei Tierversuchen gefundenen Synthesemechanismen, die nach 90 % der Schwangerschaftsdauer tätig wurden (Gluck 1971, Epstein und Farrell 1975). Epstein und Farrell beschreiben nach Versuchen mit Rhesusaffen in der letzten Schwangerschaftshälfte 3 Phasen verschiedener Aktivitäten in diesem Syntheseweg:

- eine relativ niedrige, stabile Syntheserate in der frühen Schwangerschaft
- ein steiler Anstieg auf doppelte Aktivität nach etwa 90 % der Schwangerschaft
- ein dezenter Abfall zu niedrigeren Werten in der späten Schwangerschaft.

Ab der 35. Schwangerschaftswoche ist beim Menschen der Syntheseweg I soweit ausgereift, daß genügend an Dipalmityl- Lecithin für eine suffiziente Oberflächenaktivität zur Verfügung gestellt werden kann. Dieser Syntheseweg ist relativ unempfindlich gegenüber äußeren Einflüssen, so daß von nun an eine ausreichende Synthese von oberflächenaktivem Lecithin stattfinden kann (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972, Gluck, Kulovich und Borer 1974, Gluck, Kulovich, Borer und Keidel 1974).

In der 22. - 24. Schwangerschaftswoche sehen wir das Ingangkommen des Methylierungsweges (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972). Er ist schwer anfällig für Azidose, Hypoxie und Hypothermie. Doch erlaubt diese labile Methylierungsreaktion dem Menschen und anderen Primaten ein frühreifes Geborenwerden. Begrenzender Syntheseschritt ist die Methylierung von Phosphatidyläthanolamin (Gluck und Kulovich 1971). Phosphatidyltrimethyläthanolamin ist in Aspirat und Alveolerspülung bei fast allen Kindern, die atmeten und kein Atemnotsyndrom entwickelten, nachweisbar (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972).

Ein spontanes Überleben zwischen der 26. und 28. Schwangerschaftswoche entbundenen Neugeborenen findet man häufiger

als erwartet, ein Überleben der zwischen der 30. und 32. Schwangerschaftswoche Geborenen ist nicht mehr als ungewöhnlich anzusehen (Gluck und Kulovich 1971).

Dieser, oben beschriebene Syntheseweg ist der dominierende Weg bis etwa zur 35. - 37. Schwangerschaftswoche und zeigt die größere Aktivität in den Alveolarzellen (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972, Kuss 1977).

Doch scheint er erst kurz nach der Geburt richtig suffizient zu sein. Denn bei Atmungsbeginn geschieht 90 % der Lecithin- Synthese noch über den Cholin- Transferaseweg (Gluck, Scribney und Kulovich 1967). Ferner wird die Möglichkeit einer Dipalmitoyl- Lecithin- Synthese über Lysolecithin als Zwischenprodukt diskutiert unter der Mitwirkung von verschiedenen Diacyl- Phosphatidyl- Cholininen (Kuss 1977). Der Cholin- Transferaseweg scheint nach Hallman und Raivio (1974) mit dieser sogenannten Lysolecithin- Schleife in Verbindung zu stehen, um ein Mehr an disaturiertem Lecithin bilden zu können, welches bessere oberflächenaktive Eigenschaften besitzt als Lecithin mit ungesättigten Fettsäuren als Substituenten. Das soll auch die eigentliche Funktion dieses Stoffwechselnebenweges sein, der lediglich eine Modifikation von bereits gebildetem Lecithin darstellt.

Hallman und Raivio (1974) erbringen in ihrer Studie den Beweis, daß eine Deacylierungs- Reacylierungsreaktion stattfindet. Dabei werden ungesättigte Fettsäuren aus dem Lecithinmolekül entfernt und durch eine gesättigte Fettsäure ersetzt. Beteiligt an der Deacylierung ist zunächst eine Phospholipase und hernach zur Reacylierung ein Acyl- CoA bzw. die C_1 - Gruppe eines weiteren Lysolecithins im Verlauf einer Transacylierungsreaktion (Kuss 1977).

Die Lysolecithinschleife ist, wie auch bei Frosolono und Mitarbeitern (1971) beschrieben, in den Lungenmikrosomen lokalisiert. Gegen den errechneten Termin zu ist eine Verstärkung ihrer Aktivität zu verzeichnen (Hallman und Raivio 1975, Scarpelli 1975).

Eine genaue Aussage über die Effektivität dieses Syntheseweges läßt sich nach Hallman und Raivio nicht treffen.

Die Neusyntheserate von Lecithin liegt im allgemeinen bei etwa 14 Stunden. Für ein postpartales Überleben ist eine sofortige Wiedergewinnung von oberflächenaktiven Phospholipiden durch Neusynthese wichtig. In Grenzfällen wird die Überlebensrate bestimmt durch die Lecithinsyntheserate. Dies beobachteten Gluck, Scribney und Kulovich (1967), Kikkawa und Mitarbeiter (1968) in Studien am Kaninchen.

Außergewöhnlich hohe Neusyntheseraten kommen vor bei frühreif entbundenen Tieren, die kaum in der Lage waren zu überleben. Nach etwa 1 Stunde war das oberflächenaktive Lecithin neu synthetisiert (Gluck 1971).

Die Syntheserate des Surfactant- Lecithins in der perinatalen Phase ist mit etwa 1 Stunde im Vergleich zur späteren Turnover- Rate von etwa 10 - 14 Stunden beträchtlich erhöht. Man diskutiert in diesem Zusammenhang eine Reservoirbildung von oberflächenaktivem Material (Gluck, Scribney und Kulovich 1967, Scarpelli und Mitarbeiter 1971).

Die nahezu Verdoppelung der Syntheserate gegen Schwangerschaftsende mag hierzu die Voraussetzung liefern (Brumley, Chernik und Mitarbeiter 1967, Platzker und Mitarbeiter 1974). In Anlehnung an diese Theorie müßte der reife Fet kurz vor der Entbindung einen hohen Lungenlecithinspiegel haben, um die möglicherweise postpartal auftretenden Streßsituationen physikalischer (Hypothermie) und biochemischer Art (Azidose) erfolgreich durchstehen zu können. Die Folgen einer solchen perinatalen Streßsituation kann eine vorübergehende Aktivitätsminderung in der Lecithinsynthese sein, mit all den bereits geschilderten Konsequenzen für das Neugeborene (Farrell und Zachmann 1974).

Über die Abbauege der Lungenlecithins gibt es bis jetzt nur Spekulationen. Hallman und Raivio (1975) schreiben der Phospholipase- A, die an der Pneumozytenoberfläche lokalisiert ist, eine gewisse Bedeutung zu. Goerke (1974) hält eine Inaktivierung des aktiven Phospholipidfilmes bei Oberflächenveränderungen wie sie bei der Atmung auftreten, für möglich.

Stossel (1972) bringt Alveolarmakrophagen mit dem Lecithinabbau in Verbindung.

Eine Beeinflussung der Lecithinsynthese durch das Cortison im Sinne einer Aktivierung wird von verschiedenen Autoren mitgeteilt. Es handelt sich, so vermutet man, wahrscheinlich um eine Induktion des Enzyms Cholintransferase, welches den Schritt des CDP- Cholins zum Phosphatidyl- Cholin (Lecithin) katalysiert (Farrell und Zachmann 1973, Smith und Mitarbeiter 1974, Torday und Mitarbeiter 1975).

In einer Studie ÜberSchwangere, die mit Dexamethason behandelt worden waren, konnte ein gegenüber anderen Schwangerschaften ohne Cortisongabe deutlich vorzeitiger Anstieg von oberflächenaktivem Lecithin während des letzten Teiles der Schwangerschaft festgestellt werden (Spellacy und Mitarbeiter 1973, Caspi und Mitarbeiter 1975). Dieser Anstieg wurde durch Konzentrationserhöhungen von oberflächenaktiven Phospholipiden im Trachealaspirat und Fruchtwasser nachgewiesen (Spellacy und Mitarbeiter 1973, Caspi und Mitarbeiter 1975).

Man weiß um die Wirkung verschiedener Pharmaka bzw. bestimmter Veränderungen der physiologischen perinatalen Bedingungen, betreffend Mutter und Kind, auf die Synthese oberflächenaktiver Substanzen. Es ist jedoch noch nicht restlos geklärt, welche spezifischen physikalischen und biochemischen Einflüsse die de novo-Synthese von oberflächenaktiven Phospholipiden in den Alveolarzellen der fetalen Lunge fördern oder hemmen.

4. Mögliche Ursachen einer unzureichenden Synthese antiatelektatisch wirkender Substanzen in der fetalen Lunge.

Es stellt sich die Frage nach den möglichen Ursachen einer Beeinträchtigung der Surfactant- Aktivität in der fetalen Lunge. Die Theorien Über Fruchtwasseraspiration als wichtigem ätiologischen Faktor für das Entstehen eines Atemnotsyndroms bzw. Hyalinemembran-

syndroms wurde widerlegt. Lauweryns (1965) zeigte, daß keine Korrelation besteht zwischen der Aspiration von Fruchtwasser durch den Feten und dem klinischen Schweregrad eines Hyalinemembransyndroms. Seit Anfang der 60er Jahre wird allgemein als wesentlicher kausaler Faktor für das Auftreten der bezeichneten Krankheitsbilder eine mangelnde Reife des Kindes und eine perinatale Asphyxie angesehen (Avery 1964, Keuth 1965 und Wenner 1964).

Jedoch hat die seit über 25 Jahren intensiv betriebene Erforschung der Ätiologie des Atemnotsyndroms noch keine völlige Klarheit geschaffen (Wenner 1964, Saule 1975 und James 1975).

In erster Linie ist an ein Reifeproblem zu denken mit ungenügender Bildung oberflächenaktiver Substanzen in der fetalen Lunge bzw. deren Inaktivierung durch eine intrauterine bzw. perinatale Asphyxie (Gluck 1972, Gluck, Kulovich und Borer 1974). Aus Tierversuchen von Avery (1968), Schultz und Mitarbeiter (1974), Farrell und Mitarbeiter (1974) und Epstein und Farrell (1975) wissen wir, daß am Ende einer Schwangerschaft die Syntheserate oberflächenaktiver Substanzen in der Lunge des Feten rasch ansteigt. Dasselbe gilt auch für die fetale menschliche Lunge (Gluck 1972, Gluck, Kulovich und Borer 1974). Oft liegt nicht ein grundsätzliches Fehlen von oberflächenaktiven Substanzen vor, sondern lediglich eine mangelhafte bzw. unzureichende Synthese (Brumley und Hudson 1967). Dies zeigte Brumley in einer Studie über Kinder, die an hyalinen Membranen erkrankt waren. Bei allen Kindern, bei denen eine klinische Besserung auftrat oder die genesen waren, lagen zuletzt viel höhere Phospholipidkonzentrationen in der Lunge vor als bei denen, die noch am Hyalinemembransyndrom litten.

Die Lunge eines sehr frühreif geborenen Kindes besitzt wenig Reserve an oberflächenaktiven Substanzen und ist demnach sehr anfällig gegenüber äußeren perinatalen Einflüssen im Gegensatz zur Lunge des reifen Neugeborenen (Brumley und Hudson 1967). Nach Gluck besteht eine enge Beziehung zwischen der Unreife des Neugeborenen und der

unvollständigen biochemischen Entwicklung der Lunge. Deshalb spricht er beim Atemnotsyndrom und Hyalinemembransyndrom nicht von eigentlichen Erkrankungen, sondern von einem Entwicklungsrückstand.

Pattle (1963), Stahlmann und Mitarbeiter (1964), Silverman (1958), Reynolds, Orzales und Mitarbeiter (1965) teilen die Ansicht, daß Fröhreife von sich aus allein nicht der Grund ist für das Entstehen eines Atemnotsyndroms oder Hyalinemembransyndroms. Doch ist das Atemnotsyndrom deutlich häufiger und folgenschwerer bei frühreifen Neugeborenen. Reynolds präzisiert 1968 seine Aussage zur Ätiologie des Hyalinemembransyndroms dahingehend, daß er einen unreifen Surfactantsynthesemechanismus und dessen Beeinträchtigung durch pränatale oder intrapartale Asphyxie als grundlegende Ursache ansah, bzw. eine gegenseitige Beeinflussung der genannten Faktoren postulierte. Die unmittelbare Folge von perinataler Asphyxie, Hyperkapnie und Azidose ist eine Vasokonstriktion pulmonaler Gefäße, was zu einer weiteren Verstärkung der Asphyxie im Sinne eines Zirkulus vitiosus führt (Reynolds und Robertson 1968).

Im Gefolge einer stärkeren Minderperfusion der Lunge kann es zu pathologischen Rechts- Links- Shunts kommen, die zu einer weiteren Verschlechterung der Sauerstoffversorgung des Neugeborenen beitragen (Chu und Mitarbeiter 1967).

Rokos führt 1968 eine Studie über die Häufigkeit des Hyalinemembransyndroms bei frühgeborenen Zwillingen durch. Dabei zeigte Zwilling B eine signifikant deutlichere Bereitschaft zur Entwicklung eines Atemnotsyndroms bzw. Hyalinemembransyndroms als der erstgeborene Zwilling A. Fröhreife war in beiden Fällen gegeben, doch scheint der wesentliche Unterschied bezüglich des größeren Risikos von Zwilling B in einer verlängerten Austreibungsphase und dadurch bedingten perinatalen Asphyxie zu liegen. Eine gute Korrelation zwischen intrauteriner Asphyxie, festgestellt durch CTG, und der Entwicklung eines Atemnotsyndroms unterstreichen Hobel und Mitarbeiter (1972) sowie Martin und Mitarbeiter (1974) in ihren Arbeiten.

Hessler und Eitzmann bestätigen 1975 durch ihre Studien an nichtmenschlichen Primaten den großen Einfluß von perinataler Asphyxie auf die Häufigkeit und den Schweregrad eines Hyalinemembransyndroms. In den zusammenfassenden Arbeiten von Gluck (1972), Gluck, Kulovich und Borer (1974), Keuth (1970), Saule (1975) und James (1975) wird immer wieder klar die ätiologische Bedeutung der unreifen Lunge und der perinatalen Asphyxie in den Vordergrund der Betrachtungen über die möglichen Ursachen eines Atemnotsyndroms gestellt. Zu diesen gehören allgemein perinatale Streßsituationen des Feten bzw. Neugeborenen, wie z.B. die Hypothermie. Sie bewirkt möglicherweise eine Katecholaminfreisetzung mit konsekutiver Konstriktion der Lungengefäße und führt somit zu einer Minderung der pulmonalen Perfusion. Ferner wird diskutiert, daß durch die Katecholamine eine Methylierung des Phosphatidyläthanolamins in der Lecithinbiosynthese inhibiert wird, was eine Hemmung des Methyl-Transferaseweges bedeutet (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972). Somit verbleibt der Cholintransferaseweg als der einzig mögliche. Doch ist vor der 35sten Schwangerschaftswoche dieser Biosyntheseweg nicht gangbar. Die klinisch getroffenen Feststellungen bezüglich perinataler Asphyxie und mangelnder Lungenreife als wahrscheinlichen Ursachen für ein Atemnot- bzw. Hyalinemembransyndrom stimmen gut mit den biochemischen Ergebnissen über die Lecithin-Synthesewege und deren Anfälligkeiten bzw. Beeinflußbarkeit durch äußere Faktoren überein (Kuss 1977).

Es sind des weiteren einige akute und chronische Probleme erkannt, den Gesundheitszustand der werdenden Mutter betreffend, die während der Schwangerschaft auftreten können und von denen man weiß, daß sie die biochemische Reifeentwicklung der Lunge im Sinne einer Beschleunigung oder Verzögerung beeinflussen können (Gluck 1976).

Seit über 10 Jahren weiß man sehr detailliert über die Pathogenese des Atemnotsyndroms Bescheid, ätiologisch ist trotzdem noch nicht gänzlich geklärt, warum es

Fälle gibt, wo trotz ausgeprägter Asphyxie und trotz starker Unreife, es keinesfalls immer zu einem Atemnotsyndrom kommt. Andererseits aber entwickeln zuweilen relativ reife Neugeborene ein Atemnotsyndrom ohne vorausgegangene klinisch erkennbare Asphyxie (Wenner 1977).

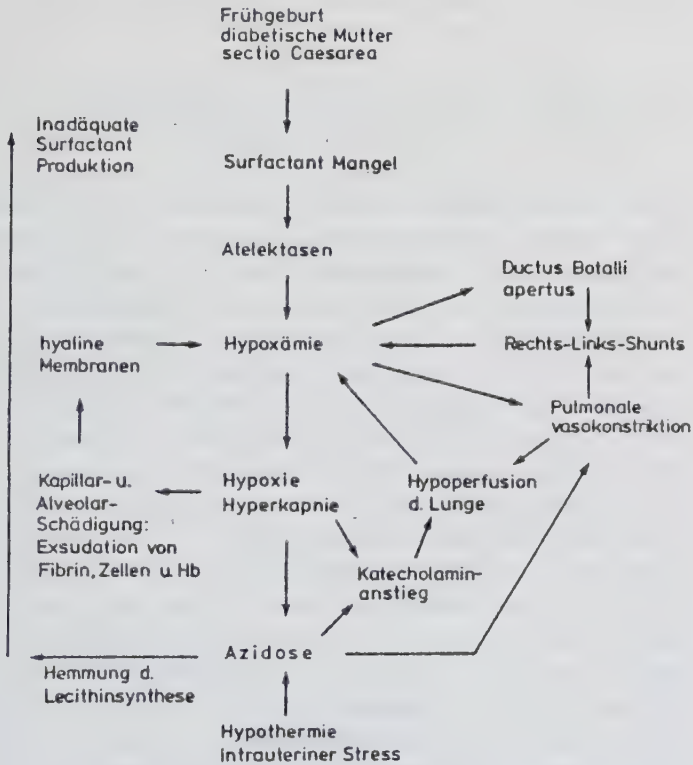


Abb. 9: Hypothetisches Schema über die Entstehung der hyalinen pulmonalen Membranen nach Gluck, Kulovich und Eidelman (1972) und Bossi (1978) in: Pädiatrie in der Klinik und Praxis, Thieme Verlag Stuttgart.

Evans und Mitarbeiter (1974) beobachteten, daß unter bestehender Asphyxie das Lungenstützgewebe verändert wird im

Sinne einer geringeren Dehnbarkeit. In Fällen, wo ausreichende Mengen oberflächenaktiver Substanzen in der Lunge nachgewiesen werden konnten, mag diese Aussage von Evans und Mitarbeiter als Erklärung für eine eingeschränkte Lungenfunktion trotz ausreichender Surfactant-Aktivität dienen (James 1975). Ein hypothetisches Schema über mögliche pathogenetische Zusammenhänge beim Entstehen hyaliner pulmonaler Membranen zeigt Abbildung 9.

5. Möglichkeiten der physikalischen und biochemischen Früherkennung eines drohenden Atemnotsyndroms einschließlich Hyalinemembransyndroms beim Neugeborenen.

In der vorliegenden Arbeit wurden bisher die wichtigen Zusammenhänge zwischen Atemnotsyndrom bzw. Hyalinemembransyndrom und einem bestehenden Mangel an oberflächenaktiven Phospholipiden in der fetalen Lunge dargestellt.

Es ergibt sich die Frage nach den diagnostischen Möglichkeiten, die die Klinik kennt, zur vorzeitigen Erkennung eines sich entwickelnden Atemnotsyndroms bzw. Hyalinemembransyndroms. Ziel einer solchen Untersuchung ist es, schon frühzeitig jene Neugeborenen herauszufinden, die in hohem Maße gefährdet sind, postpartal an einer schweren Ateminsuffizienz zu erkranken.

Wie wir wissen, kann das während der fetalen Lungenentwicklung in den Alveolen befindliche Sekret in den Nasopharynx gepreßt werden, von wo aus der größte Teil dann verschluckt wird. Das fetale Lungensekret steht aber auch mit der Fruchtwasserhöhle in Verbindung und kann aufgrund seiner spezifischen Zusammensetzung im Fruchtwasser nachgewiesen werden (Gluck und Kulovich 1971, Abramovich und Keeping 1975, Roux und Mitarbeiter 1974, Condorelli und Mitarbeiter 1974, Scarpelli und Mitarbeiter 1975).

In den vergangenen Kapiteln sind die funktionellen und biochemischen Eigenschaften der oberflächenaktiven Phospholipide der fetalen Lunge eingehend beschrieben worden. Im folgenden gilt die Ausführung dem diagnostischen Aussagewert bestimmter Phospholipidmuster aus gewonnenem biologischem Material.

Dazu gehört einmal das Fruchtwasser, das durch Punktion der Amnionhöhle gewonnen wird, einem Eingriff, der mittlerweile mit keinem besonderen Risiko mehr verbunden ist (Rome und Mitarbeiter 1975, Ryan und Mitarbeiter 1972), zum anderen das Hypopharynx-, Tracheal- (Blumenfeld und Driscoll 1974, Giudicelli und Mitarbeiter 1975) und Magenaspirat (Jones 1974, Cowett 1975), das jeweils sehr leicht und risikofrei beim Neugeborenen abgesaugt werden kann.

Die bestehenden Untersuchungsverfahren sind in physikalische und biochemische Untersuchungen zu trennen:

Zur ersteren gehören die ganzen Tests, die die Fähigkeit von Lungenextrakten zur Reduktion von Oberflächenspannungen messen, z.B. die bereits vorgestellte Messung mit Hilfe der Wilhelmy-Waage, deren Vorteil darin liegt, daß die Messergebnisse nur wenig streuen und so gut wie keine Anfälligkeit vorkommt gegen Verunreinigungen durch Mekonium, Blut und Vernix caseosa. Dieses Verfahren aber ist sehr aufwendig (Shelley und Mitarbeiter 1973, Müller-Tyl und Mitarbeiter 1975).

Weiter in die hier genannte Reihe der physikalischen Tests gehört das Verfahren von Clements (1972), der sogenannte Schütteltest. Hierbei wird die Stabilität von aus Fruchtwasserproben gebildeten Schaumbläschen in Gegenwart von Äthanol beurteilt (Parkinson und Mitarbeiter 1974), ferner die Beständigkeit eines aus Magenaspirat-Äthanolgemisch aufgebauten Schaumes (Jones 1974, Cowett 1975) als Maß für das quantitative Vorhandensein oberflächenaktiver Substanzen. Zum Teil besteht eine gute Übereinstimmung dieser Testergebnisse von Clements mit denen der später genannten L/S-Methode von Gluck und Mitarbeitern.

Auf der anderen Seite stehen die chemischen Verfahren zur Bestimmung der Lungenreife, die im Prinzip alle darauf beruhen, die oberflächenaktiven Phospholipide aus dem Fruchtwasser bzw. Tracheal- oder Magenaspirat zu extrahieren. Dabei spielen säulenchromatographische, insbesondere aber dünn-schichtchromatographische Verfahren eine wesentliche Rolle. Nach der chromatographischen Auftrennung in einzelne Phospholipidfraktionen werden die betreffenden

Substanzen fixiert und angefärbt. Alsdann ergibt sich die Möglichkeit, die einzelnen Spots der verschiedenen Phospholipidklassen zu identifizieren und ihr quantitatives Verhältnis zueinander zu bestimmen (Gluck und Kulovich 1971, Gluck und Kulovich 1974, Kuss 1974, Nelson 1975, Lorenz und Rüttgers 1975).

Als Routineverfahren wird in der klinisch-chemischen Diagnostik die Methode von Gluck, Kulovich und Borer (1974) bevorzugt verwendet.

Die Extraktion der Phospholipide aus dem biologischen Material geschieht dabei durch eine Chloroform- Methanol-Mischung, die Darstellung des oberflächenaktiven Phospholipidanteiles durch Fällung mit Hilfe eisgekühlten Acetons. Nach durchgeführter dünnschichtchromatographischer Auftrennung wird die Silica- Gel- Platte mit Bromthymolblau gefärbt. Durch Triäthanolamin können nach Blau (1975) die gefärbten Phospholipid- Spots fixiert werden. Ein Densitometercomputer wertet den Intensitätsunterschied der jeweiligen gefärbten Flächen aus und bestimmt das Verhältnis des Lecithin - zum Sphingomyelinspot, ausgedrückt als L/S- Quotient (Gluck, Kulovich und Borer 1974, Gluck und Kulovich 1974).

Die Funktion des Sphingomyelins bei diesem Verfahren ist als Vergleichsgröße für eventuelle Phospholipidverluste beim Aufarbeitungsvorgang zu betrachten. Denn die charakteristische Tendenz zur Adsorption und Mizellenbildung der Phospholipide trägt in gewissem Maße zur Analyseerschwernis bei, ebenso kann beim Zentrifugieren und Abpipettieren Material verloren gehen (Shelley und Mitarbeiter 1973, Badham und Worth 1975). Da in einem solchen Falle aber beide Substanzen gleichermaßen betroffen wären, würde sich an dem relativen Mengenverhältnis zueinander nichts ändern. Im folgenden sei ein kurzer Überblick über den zeitlichen Ablauf der Fortschritte auf dem Gebiet der pränatalen Fruchtwasserdiagnostik gegeben:

Einen Anstieg von Fruchtwasserphospholipiden gegen den Geburtstermin zu und eine nunmehr eventuelle Beteiligung von Trachealsekret an der Fruchtwasser- Phospholipidzusammensetzung beschreiben Biezenski und Pomerance (1968). Was auf letztere Vermutung hindeutet, ist ein terminaler Phospholipid-

reichtum des Trachealsekrets und ebenso ein höherer Phospholipidgehalt der fetalen Lunge am errechneten Termin.

Nelson (1963, 1969 und 1973) fand bei seinen Untersuchungen an Fruchtwasserproben bei verschiedenen Risikoschwangerschaften, daß eine Tendenz zu erniedrigten Gesamtlipiden und Gesamtpospholipiden sowie ein verminderter Prozentsatz von Lecithin innerhalb der Phospholipidfraktion einherging mit Frühreife, Atemnotsyndrom, Hyalinemembransyndrom und Anencephalie mit Polyhydramnion bei den Neugeborenen.

Gluck und Mitarbeiter waren die ersten (1971, 1973), die darlegen konnten, daß eine deutliche Korrelation besteht zwischen dem Grad der fetalen Lungenreife und der Menge an oberflächenaktiven Phospholipiden im Fruchtwasser, besonders dem Lecithin und Sphingomyelin. Ein deutlicher Anstieg des Lecithins ist etwa in der 35. Woche beim sich normal entwickelnden Feten zu beobachten (Gluck und Kulovich 1971) bei vorher gleichbleibender Höhe von Lecithin und Sphingomyelin. Vergleiche hierzu Abbildung 10.

Dieses Verhalten des Lecithins stellt die Basis dar für das Gluck'sche Diagnoseverfahren: der Messung des Quotienten von Lecithin zu Sphingomyelin. Resultat dieser Arbeit von Gluck und Kulovich aus dem Jahre 1971 ist, daß die L/S- Ratio eine zuverlässige Bewertung der perinatalen Lungenreife erlaubt. Eine L/S- Ratio von gleich oder größer 2,0 bedeutet vorhandene Lungenreife. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse liefert die Arbeit von Borer und Gluck 1971.

Spellacy und Mitarbeiter führen 1972 einen semiquantitativen Test durch in Anlehnung an die Methode von Borer, Gluck und Kulovich (1971) sowie Gluck und Kulovich (1971), bei dem sich auch für sie die Reifegrenze der fetalen Lunge bei einer L/S- Ratio von 2,0 abzeichnet.

Bhagwanani und Mitarbeiter (1972) sowie Nelson (1973) bestimmen die Lecithinmenge im Fruchtwasser über eine Berechnung des Phosphorgehaltes und stellen dabei eine

gute Korrelation zwischen der absoluten Lecithinkonzentration und dem Schweregrad des Atemnotsyndroms fest. Doch ist diese Methode umständlicher als die von Gluck und Mitarbeitern und liefert zum Teil falsche Ergebnisse bei zu hohen oder zu niedrigen Fruchtwassermengen.

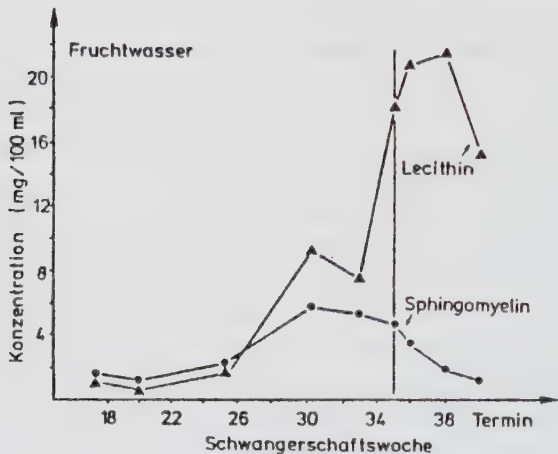


Abb. 10: Durchschnittliche Konzentrationen von Lecithin und Sphingomyelin während der Schwangerschaft im Fruchtwasser. Der steile Anstieg von Lecithin in der etwa 35. Woche kennzeichnet die reife Lunge (Gluck und Kulovich 1971).

Weitere Untersuchungen von Whitfield (1972), Bryson und Gabert (1972) sowie Lemons und Jaffe (1973) mit der von Gluck beschriebenen oder einer modifizierten Methode weisen auf die gute Aussagefähigkeit dieses Verfahrens bezüglich des fetalen Risikos, später ein Atemnotsyndrom zu entwickeln, hin. Donald und Freeman (1973) beobachteten eine Häufung von Atemnotsyndrom und Hyalinemembransyndrom bei frühreifen Neugeborenen der 31. bis 36. Schwangerschaftswoche bei einer gleichzeitigen L/S-Ratio von kleiner 2,0, während Werte von gleich oder größer 2,0 mit fetaler Lungenreife gleichzusetzen waren. Die falsch positiven Werte (L/S-Ratio reif und trotz-

dem Entwicklung eines Atemnotsyndroms) waren alle verbunden mit einem niedrigen Äpgarwert.

Bei Gluck und Kulovich (1973) korreliert der Fruchtwasser L/S- Wert nur bei normalen Schwangerschaften mit dem Schwangerschaftsalter, weniger mit dem Geburtsgewicht. Die Schwere eines Atemnotsyndroms wird durch die L/S- Ratio ausgedrückt:

0 - 0,99	schweres Atemnotsyndrom:	unreife Lunge
1,0 - 1,49	mäßig schweres Atemnotsyndrom:	" "
1,5 - 1,99	leichtes Atemnotsyndrom:	Übergangsphase
gleich oder größer 2,0	keine respiratorische Beeinträchtigung:	reife Lunge.

Ein weiterer wichtiger Parameter der perinatalen Lungenreife ist die Menge von acetonfällbarem gegenüber nicht-fällbarem Lecithin (Gluck, Kulovich, Borer und Keidel 1974).

Ein Anteil von 45 % oder mehr acetonfällbarem Lecithin am Gesamtlecithin ist verbunden mit Lungenreife. Die Beziehung ist diagnostisch und prognostisch eine gute Hilfe bei einem indifferenten L/S- Wert von 1,5 - 1,99. Denn es erscheint, daß ein hoher Prozentanteil von acetonfällbarem Lecithin in Verbindung mit unreifer L/S- Ratio auf eine sehr schnelle Reifeentwicklung der Lunge schließen läßt (Gluck, Kulovich, Borer und Keidel 1974).

Plötzliche rasche L/S- Anstiege markieren ernste Probleme für den Feten durch akuten intrauterinen Streß oder ein katastrophales intrauterines Ereignis (Gluck und Kulovich 1973).

Auch ein chronischer intrauteriner Streß (Gluck und Kulovich 1973), verursacht durch primär uterine und placentare Erkrankungen, beschleunigt die Reifeentwicklung der Lunge im Hinblick auf ein frühes Erreichen der extrauterinen Überlebensfähigkeit.

Muster beschleunigter Reifebildung:

Bei chronischer Plazenta-Lösung und Plazenta-Infarkten, bei Diabetes mellitus D, E und F, bei schwerer chronischer Toxämie, renalem Hochdruck, Sichelzell Hämoglobin, Morphin- und Heroinmißbrauch, vorzeitigem Blasensprung

und Gabe von Dexamethason (Gluck 1972).

Muster verzögerter Reifebildung:

Diabetes mellitus A, B und C und Hydrops fetalis (Gluck 1972).

Lorenz und Rüttgers (1975) favorisieren nach Testung verschiedener Verfahren zur Bestimmung der L/S- Ratio die Methode nach Gluck mit Acetonfällung und Densitometrie, die nach ihren Versuchen in nahezu 100 % der Fälle eine richtige Vorhersage bezüglich späteren Auftretens eines Atemnotsyndroms lieferte.

Wortmann und Mitarbeiter (1976) bestimmen die L/S- Ratio mit Hilfe der von Gluck angegebenen Methode, jedoch modifiziert durch Verwendung eines Phosphormolybdänsäure-Sprays und durch densitometrische Messung im Transmissionsmodus. Durch diese Änderung der Technik, die auf Erkenntnissen früherer Studien über quantitative densitometrische Messungen von Steroiden basiert (Wortmann, Schnabel und Touchstone 1974, Wortmann, Kasparow und Touchstone 1972), wurde eine Vereinfachung der Reifebestimmung einer fetalen Lunge erzielt.

Die L/S- Werte sind mit zunehmender Schwangerschaft ansteigend:

bis 32. Schwangerschaftswoche $\bar{x} = 1,1$

33. - 36. Schwangerschaftswoche $\bar{x} = 1,7$

nach der 36. Schwangerschaftswoche $\bar{x} = 2,3$.

Bei Rhesusinkompatibilität steigen die L/S- Werte schon vorzeitig auf höhere Werte an in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Der hier dargestellten Fruchtwasser- L/S- Ratio wurde deswegen soviel Platz gewidmet, weil sie in sehr engem Zusammenhang steht mit der im folgenden beschriebenen Aspirat- L/S- Ratio; denn beide Arten biologischen Untersuchungsmaterials enthalten nachweislich Anteile vom selben Ursprungsort, der fetalen Lunge.

Schon während der Fetalzeit kommt Lungensekret in die Trachea und erreicht den Nasopharynx (Setnikar und Mitarbeiter 1949, Adams und Mitarbeiter 1967, Gluck, Kulovich und Eidelman 1972) Gluck beobachtet, daß bei Kindern mit schwerem Atemnotsyndrom

das Lecithin im Trachealaspirat verschwindet und mit Genesung wiedererscheint (Gluck 1972).

Blumenfeld und Driscoll (1974) versuchen nach diesen Überlegungen in einer Studie die diagnostische und prognostische Bedeutung der L/S- Ratio, gewonnen aus Tracheal- und Pharyngealaspirat, zu erfassen. Sie verwenden zur Lipidextraktion eine Mischung aus Chloroform, Methanol und Kochsalzlösung, zur TLC- Auftrennung Silica-Gel-Platten, ferner zur Darstellung der oberflächenaktiven Phospholipide die Acetonfällung, ein Phosphorsäurespray zur Fixierung und Sichtbarmachung der Spots und ein Densitometerscann zur vergleichenden semiquantitativen Auswertung. Grundsätzlich kann zur Aspirat L/S- Bestimmung die für Fruchtwasserbestimmungen bereits erprobte Methode übernommen werden.

Bei ihren Untersuchungen finden Blumenfeld und Driscoll 1974 eine signifikant größere Anzahl von L/S- Werten unter 1,0 bei Neugeborenen mit schwerem Atemnotsyndrom gegenüber denen mit leichtem oder keinem Atemnotsyndrom.

Es gelingt anhand der gefundenen L/S- Ratio eine gute Aussage zu machen bezüglich der postnatalen Überlebensfähigkeit, wobei die Hälfte dieser Feststellungen bereits in den ersten 48 Lebensstunden getroffen werden konnte.

Die L/S- Ratio aus Trachealaspirat ist eine wertvolle Hilfe bei der Unterscheidung eines schweren Atemnotsyndroms von dessen leichteren Formen und anderen Lungen-erkrankungen. Ihren Hauptwert besitzt sie nach Blumenfeld und Driscoll (1974) in ihrer prognostischen Aussagekraft: bei Kindern ohne nachweisbarem Lecithin, mit einer ganz niedrigen Aspirat L/S- Ratio also, bestand signifikant das Risiko, eine postpartale Ateminsuffizienz zu entwickeln und diese nicht zu überleben.

Kanto und Borer (1974) messen die L/S- Ratio bei Kindern mit schwerem Atemnotsyndrom und gleichzeitig notwendiger assistierter Beatmung. Das Untersuchungsmaterial wurde gewonnen durch endotracheales Absaugen im Rahmen der Routinesäuglingspflege, die Methode war die von Borer

und Gluck (1971). Ein L/S- Wert von größer 2,0 war verbunden mit einer größeren Überlebensrate und war zugleich ein guter Indikator für perinatale Lungenreife.

Kanto, Borer und Barr (1974) beobachteten die L/S- Ratio aus Trachealaspirat über einen Zeitraum von 5 Tagen bei Kindern mit schwerem Atemnotsyndrom. Bei den Überlebenden war die L/S- Ratio am 4. Tag größer als 2,5. Ferner konnten Hinweise gefunden werden auf eine Beeinflussung der L/S- Ratio durch postpartale Faktoren. Die Arbeit von Borer, Kuhns und Holt (1974) verweist auf eine gute Korrelation zwischen vorhandenem klinischem Atemnotsyndrom, Lungen-Röntgenbefunden und einer Magenaspirat- L/S- Ratio von kleiner als 2,5 innerhalb der ersten 24 Lebensstunden.

Fox und Sarkozl (1974) analysieren den hypopharyngealen Neugeborenenmucus auf dessen L/S- Gehalt. Sie finden eine gute Übereinstimmung der so gewonnenen Werte im Vergleich zu denen aus dem Fruchtwasser. Bei den von ihnen untersuchten Kindern mit Atemnotsyndrom war die Ratio im Schnitt 1,6 und bei den dargestellten Verläufen blieb die Ratio solange niedrig (unter 2,0) bis zum Auftreten einer klinischen Besserung. Bei den Neugeborenen ohne Atemnotsyndrom war ein ständiges Ansteigen der L/S- Ratio innerhalb der ersten 12 Stunden zu sehen.

Cowett vergleicht (1975) den Schaum- Stabilitätstest nach Clements unter Benutzung von Magenaspiratproben mit der L/S- Bestimmung nach Gluck und Kulovich (1971). Nach seiner Meinung spiegelt die L/S- Ratio am meisten den Lungenreifegrad wieder und ist ein wertvolles ergänzendes Kriterium für die postpartale Diagnostik eines Atemnotsyndroms, da die Methode schnell und zuverlässig ist. In den Fällen mit negativem Schaum-Stabilitätstest entwickelten die Neugeborenen ein Atemnotsyndrom, ihre L/S- Werte waren kleiner als 1,5. Die Daten von Cowett lassen den Schluß zu, daß kurz nach der Geburt aspirierter Magensaft verschlucktes Fruchtwasser oder Trachealsekret enthält. Die entsprechenden pH-Werte sind nahezu identisch.

Barr, Jenkins und Baum (1975) bestimmen die L/S- Ratio im Hypopharynxaspirat von Neugeborenen. Bei 14 von 15 Kindern

mit Atemnotsyndrom war die L/S- Ratio innerhalb der ersten 24 Stunden weniger oder gleich 1,7. Sie benutzten die Verfahren von Gluck und Kulovich (1971) sowie Borer, Gluck und Kulovich (1971). Nach ihren klinischen Erfahrungen war ein L/S- Wert von weniger als 1,5 eine suffiziente Indikation für eine frühe Therapie mit CDAP.

Obladen, Meritt und Gluck (1976) führen L/S- Verlaufsmessungen von Trachealaspiratproben in den ersten 5 Lebenstagen bei Neugeborenen mit und ohne Atemnotsyndrom durch, wobei erstere nach 24 Stunden einen L/S- Wert von 1,6 im Durchschnitt aufzuweisen haben, letztere einen von 5,2.

Eine von Obladen und Gluck 1977 angefertigte Studie über 8 Zwillingspaare mit Bestimmung ihrer Tracheal- und Pharyngealaspirat L/S- Ratio liefert den Beweis, daß die L/S- Ratio vom Schwangerschaftsalter unabhängig sein kann, jedoch gut beeinflussbar ist durch unterschiedliche perinatale Bedingungen wie Schock und Azidose. Eine L/S- Ratio von kleiner als 2,0 war prädiktiv für ein Atemnotsyndrom. Den zeitlichen Verlauf betrachtet, stiegen die L/S- Werte an, ungeachtet der Tatsache ob Atemnotsyndrom oder keines. Ein höheres Risiko bestand für Zwilling II, wegen des höheren perinatalen, intrauterinen Stresses ein Atemnotsyndrom zu entwickeln. Als Ursache für ein Atemnotsyndrom wird das quantitative und qualitative Fehlen ausreichender Surfactantaktivität angeschuldigt, was nicht immer durch Frühreife verursacht wird, sondern auch durch Störungen der Plazenta und Nebennierenrinde. Ferner können pränataler Streß und perinatale Asphyxie die Lungenreife im negativen Sinne beeinflussen (Rokos 1968, Reynolds und Robertson 1968).

Wortmann und Mitarbeiter stellen 1977 eine modifizierte Methode zur L/S- Bestimmung in Anlehnung an die von Gluck und Kulovich (1971 und 1974) vor, die für Fruchtwasser- und Aspiratproben gleichermaßen zu verwenden ist und sich seit 4 Jahren in der Praxis bewährt hat. Das Einspritzen der TLC-Platten geschieht hier mit einer alkoholischen Lösung von Phosphormolybdänsäure zur Visualisierung der Phospholipid-Spots. Die densitometrische Messung der Farbintensitäten ergibt jeweils bestimmte Flächenwerte, die direkt proportio-

nal sind der Menge der vorher aufgetragenen Phospholipide. Die Modifizierung der Methode von Gluck durch Wortmann basiert auf der Erfahrung früherer Studien über die Quantifizierung von Steroidhormonen (Wortmann und Touchstone 1973, Wortmann, Schnabel und Touchstone 1974).

Eine gute Korrelation des Aspirat- L/S- Wertes bestand zum Geburtsgewicht unter und über 2 500 g, zum Apgar-Score, ferner zum Auftreten einer postpartalen respiratorischen Insuffizienz.

Letztere war nahezu bei all den Neugeborenen zu finden, die eine L/S- Ratio von kleiner als 2,0 aufwiesen.

Das Verfahren reflektiert gut die respiratorische Situation des Neugeborenen und leistet wertvolle Dienste bei der Erfassung von Risikogruppen.

Eine L/S- Ratio, die in der 36. bzw. 37. Schwangerschaftswoche einmal den kritischen Wert von 2,0 erreicht hat, wird danach schwerlich wieder abfallen, da der nunmehr in Kraft getretene Lecithin- Syntheseweg kaum anfällig ist gegenüber äußeren Faktoren, im Gegensatz zum vorher bestehenden Syntheseweg, der durch Azidose, Hypothermie und Streß beeinträchtigt wird (Gluck und Kulovich 1974).

Die von Wortmann und Mitarbeitern 1977 gewonnenen Ergebnisse erlauben ebenfalls den Schluß, daß die Höhe der Aspirat- L/S- Ratio eine zuverlässige Prognose zu stellen vermag über die Häufigkeit des Vorkommens eines Atemnotsyndroms. Zugleich ist sie ein wertvoller Indikator bei der Beurteilung der biochemischen Lungenreife des Feten bzw. des frisch entbundenen Neugeborenen (Wortmann und Mitarbeiter 1977).

III. Eine Untersuchung Über den Wert der Lecithin/Sphingomyelin Ratio aus dem Hypopharynxaspirat Neugeborener zur Beurteilung der postpartalen Lungenreife sowie ihrer prognostischen Bedeutung und Korrelation zu klinisch relevanten Parametern der Atemfunktion.

1. Methodik:

a. benutztes Material:

An 50 frühreifentbundenen Neugeborenen, die postpartal notfallmäßig auf die Frühgeborenenstation verlegt werden mußten, wurde nach 1 Stunde, 3, 5 und 7 Stunden eine Bestimmung der L/S- Ratio aus dem Hypopharynxaspirat durchgeführt. Die Gewinnung des biologischen Materials geschah durch Absaugen über die routinemäßig postpartal gelegte Magensonde. Wenn eine sofortige Aufarbeitung der Proben nicht möglich war, wurde das biologische Material tiefgefroren bis zur weiteren Bearbeitung. Leider lagen nicht von allen Neugeborenen durchgehend Proben von der 1. bis 7. Stunde vor.

Bei 13 der 50 Kinder fand sich im Krankenblatt eine postpartale Asphyxie als Einweisungsdiagnose, bei weiteren 11 Kindern war röntgenologisch ein Befund wie bei hyalinen Membranen nachzuweisen. Die restlichen 26 Kinder zeigten eine Vielzahl von im Rahmen der Frühreife möglichen Erkrankungen (Dyspepsie, Ikterus prolongatus, Hypoglykämie, Dystrophie und Unterkühlung) ließen jedoch weder eine Diagnose postpartale Asphyxie zu, noch lieferten sie im Röntgenbild einen Hinweis auf hyaline Membranen.

Die einzelnen Parameter, die im folgenden mit der L/S- Ratio verglichen wurden bzw. allgemein den klinischen Zustand der Neugeborenen charakterisieren, sind ausschließlich den Krankenblättern dieser Kinder entnommen. Das eingehende Studium der Krankenblätter aus dem Archiv der Universitätsklinik Mainz fand im Anschluß an die Beendigung der Laboranalysen und deren Auswertungen statt.

Die zur Chromatographie benutzten Reagenzien zeigten den Reinheitsgrad pro analysi. Die Referenz-Standards für Lecithin und Sphingomyelin lieferte die Firma Sigma, London. Die Standardlösung von Sphingomyelin weist ein Mischungsverhältnis für Äthanol zu n - Hexane von 7:3 auf mit einer Sphingomyelin-Endkonzentration von 1 mg/ml. Die Lecithin-Standardmenge wurde gelöst in n - Hexane mit einer Endkonzentration von gleichfalls 1 mg/ml.

Von der Firma Merck, Darmstadt, wurde Phosphormolybdänsäure bezogen und als 5 %ige Lösung in absolutem Äthanol bereitet. Die Farbe dieser Lösung sollte gelb sein und wegen ihrer Lichtempfindlichkeit war sie in einer dunklen Flasche aufzubewahren, die während der Zeit der Nichtbenutzung im Eisschrank gelagert wurde. Bezogen wurden die Dünnschichtplatten, die bereits mit Silicagel G (250 μ m) beschichtet waren, von der Firma Analtech, Newark, USA. Mit einem speziellen Instrument wurden 20 parallele Streifen von 10 mm Breite in die Dünnschicht eingraviert. Beim Auftragen des biologischen Materials und der Referenzstandards wurde zwischen den einzelnen Bahnen jeweils ein Streifen freigelassen. Die in situ-Quantitierung geschah mit Hilfe eines Densitometers der Firma Schoeffel (Modell 3000).

b. Analysehergang und quantitative Auswertung der L/S- Ratio.

Die Extraktion der oberflächenaktiven Phospholipide aus dem Hypopharynxaspirat wurde durchgeführt in Anlehnung an die Methode von Gluck, Kulovich und Borer (1974). Hierzu wurde zunächst das Aspirat mit demselben Volumen Methanol und dem zweifachen Volumen Chloroform versetzt und 5 Minuten mit einem Vortex Mixer gemischt. Wenn sich eine Emulsion bildete, wurde nach 10 minütiger Kühlung im Eisbad die Probe 5 Minuten zentrifugiert. Von der sich deutlich abzeichnenden Chloroformphase (untere Phase) wurden 10 ml abpipettiert und weiter analysiert. In einem Wärmebad wurde unter Zuleitung von Stickstoff das Chloroform verdampft und die gesamte Probe eingedickt, bevor durch Zugabe von eisgekühltem Aceton die oberflächenaktiven Lecithine und anderen Lipide zur Fäll-

lung gebracht wurden. Der Reagenzglasinhalt wurde erneut zentrifugiert und der Acetonüberstand dekantiert. Das deutlich im Glas niedergeschlagene weißliche Präzipitat wurde sodann unter Stickstoff getrocknet.

Durch Hinzugabe von 30 ml Chloroform wurde eine Lösung des biologischen Materials erreicht, von der 2 ml, 4 und 6 ml auf je eine Bahn der Dünnschichtplatte aufgetragen wurden mit jeweils einer freien Bahn Abstand dazwischen. Auch für die Lecithin- und Sphingomyelin-Standards wurden getrennte Bahnen benutzt.

Das System für die Durchführung der Dünnschicht- Chromatographie (TLC) enthielt die Lösungen Chloroform, Methanol und Wasser (Aquadest) in einem Verhältnis von 75:25:4. Die Auftrennung war beendet, wenn die Lösungsmittelfront etwa 5 cm unterhalb des oberen Plattenrandes angelangt war, was nach ungefähr 35 Minuten erreicht wurde. Die Trocknung der Platten erfolgte bei Raumtemperatur (etwa 15 Minuten), das intensive Einsprühen hernach mit phosphormolybdänsaurer Lösung. Durch gleichmäßiges Auf- und Abbewegen der Spraydose war eine homogene Farbverteilung auf der Platte zu erzielen. Die Kieselgelschicht zeigte nach Besprühen eine intensiv gelbe Farbe, das Äthanol der Phosphormolybdänsäure- Lösung kam bei Raumtemperatur relativ schnell zum Verdampfen. Nach 5 Minuten Inkubation der Platten in einem Ofen bei 110⁰ C entwickelten sich blaugraue Spots auf gelbem Hintergrund, die einzelnen Lipidfraktionen. Die später zu verwendenden Dünnschichtplatten wurden einer Vorreinigung unterzogen durch aufsteigende Chromatographie mit reinem Methanol, was zu einer homogeneren Verfärbbarkeit des Kieselgels führte. Die fertigen Platten mit den darauf befindlichen Lipid- Spots wurden in einem Densitometer bei 540 nm im Transmissionsmodus gescannt mit einer Durchlaufgeschwindigkeit von 2 inches/min. Die Kurvenflächen für die jeweiligen Lipidfraktionen wurden mittels Triangulation berechnet.

Bei Benutzung biologischen Materials kommt es öfters vor, daß die Platte in dem Sinne Überladen wird, daß einfach zuviel Lecithin und Sphingomyelin auf die Dünnschichtplatte aufgetragen wurde, daran zu sehen, daß keine Separation der einzelnen Fraktionen stattfindet. Zur eindeutigen Quantifizierung muß in diesem Falle das Gemisch aus den genannten Lipiden erneut aufgetragen werden in einer weiteren Verdünnungsstufe. Es empfiehlt sich demnach also das biologische Material solange im Kühlschrank zu konservieren bis eine eventuelle Überladung der Platte ausgeschlossen worden ist. Die Modifikation der Methode von Gluck ist von Wortmann und Mitarbeitern beschrieben worden (Wortmann und Melchert 1976, Wortmann und Mitarbeiter 1977).

c. Statistik:

Für die einzelnen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen (S) berechnet.

Lineare Zusammenhänge zwischen Meßgrößen wurden durch Korrelationskoeffizienten und Regressionsgeraden beschrieben. Um ein Ordnungskriterium für die Beurteilung von Mittelwertsunterschieden bestimmter Meßgrößen zwischen einzelnen Gruppen zu haben, wurden einfache Varianzanalysen (beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen) bzw. unverbundene t-Tests (beim Vergleich von 2 Gruppen) im Sinne der deskriptiven Datenanalyse durchgeführt. Liegen die zugehörigen Überschreitungswahrscheinlichkeiten p unter 5 % bzw. 1 %, so wurde dies vermerkt.

2. Ergebnisse:

Nach Auswertung der Hypopharynxaspiratproben bei 50 Neugeborenen innerhalb der ersten 3 Lebensstunden zeigte sich bei 20 Neugeborenen eine L/S- Ratio von gleich oder größer 2,0. 18 Neugeborene in dieser Gruppe wiesen postpartal keine respiratorischen Insuffizienzzeichen auf. Lediglich bei einem Neugeborenen kam es zu einer postpartalen Asphyxie, bei einem anderen zu einem Hyalinemembransyndrom (Abb. 11).

L/S Ratio gleich oder größer 2,0 (nach ≤ 3 Std):

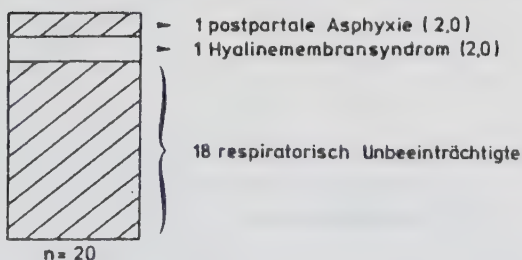


Abb. 11: Die postpartale L/S- Ratio von gleich oder größer 2,0 im Vergleich mit der respiratorischen Situation des Neugeborenen.

Bei 30 Neugeborenen blieb die L/S- Ratio unter einem Wert von 2,0. Bei 22 davon wurde eine postpartale Asphyxie nachgewiesen einschließlich 10 Hyalinemembransyndrome. 8 Neugeborene in dieser Gruppe blieben respiratorisch unbeeinträchtigt. Bei ihnen kam es zu einem raschen Anstieg der L/S- Ratio während der folgenden Stunden (Abb. 12).

Eine weitere Unterteilung dieser Gruppe von Neugeborenen mit einem L/S- Quotienten von kleiner als 2,0 ergab folgende Unterschiede: Unter den Neugeborenen mit einem L/S- Wert

L/S Ratio kleiner 2,0 (nach ≤ 3 Std):

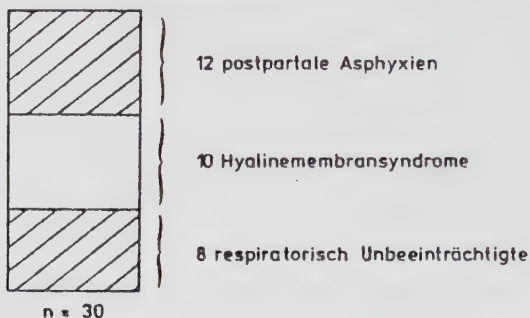


Abb. 12: Die postpartale L/S- Ratio von kleiner als 2,0 im Vergleich mit der respiratorischen Situation des Neugeborenen.

von größer als 1,5 und kleiner als 2,0 waren 4 postpartale Asphyxien, einschließlich 2 Hyalinemembransyndrome, gegenüber 5 respiratorisch Unbeeinträchtigten mit nachfolgend raschem L/S- Anstieg.

In diesem Bereich der intermittierenden Lungenreife (Gluck 1973) zeichnete sich somit zahlenmäßig kein Unterschied ab hinsichtlich der Verteilung von respiratorisch beeinträchtigten bzw. unbeeinträchtigten Neugeborenen (Abb. 13).

Lag die L/S- Ratio bei 1,5 oder niedriger, so fanden sich darunter 18 Neugeborene mit postpartaler Asphyxie, einschließlich 10 Hyalinemembransyndrome, gegenüber 3 respiratorisch Unbeeinträchtigten (Abb. 14).

L/S Ratio größer 1,5 und kleiner 2,0 (nach ≤ 3 Std):

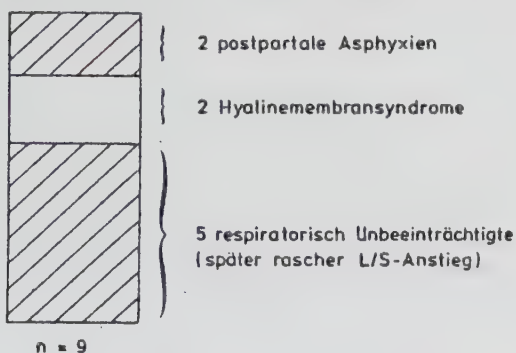


Abb. 13: Die postpartale L/S- Ratio von größer als 1,5 und kleiner als 2,0 im Vergleich mit der respiratorischen Situation des Neugeborenen.

L/S Ratio gleich und kleiner 1,5 (nach ≤ 3 Std):

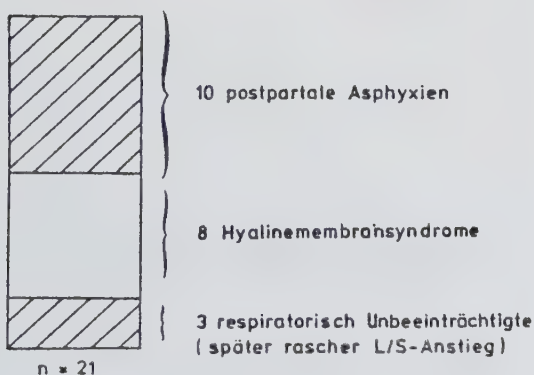


Abb. 14: Die postpartale L/S- Ratio von gleich oder kleiner 1,5 im Vergleich mit der respiratorischen Situation des Neugeborenen.

Je geringer also der innerhalb der ersten 3 Lebensstunden gemessene L/S- Quotient ausfiel, desto größer war der Anteil an Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz in dieser Gruppe.

Nach Studium der Krankengeschichten aller untersuchten Neugeborenen wurden diese retrospektiv in eine Gruppe mit postpartaler Entwicklung eines Hyalinemembransyndroms, in eine mit postpartaler Asphyxie und in eine weitere mit respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen aufgeteilt. Der Mittelwert, der innerhalb der ersten 3 Lebensstunden gefundenen Hypopharynxaspirat- L/S- Ratio lag in den einzelnen Gruppen, wie Abbildung 15 zeigt, verteilt.

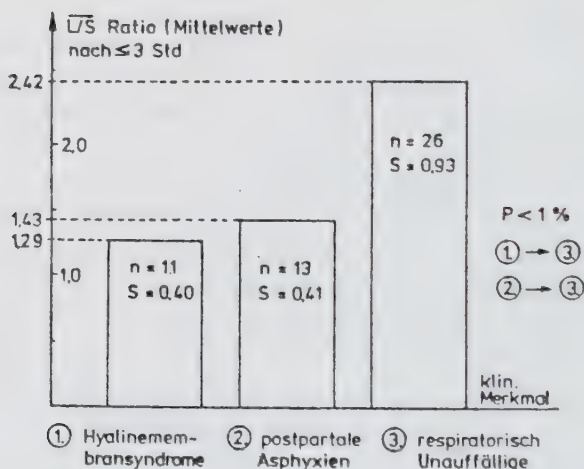


Abb. 15: Die postpartale L/S- Ratio bei Neugeborenen mit Hyalinemembransyndrom, mit postpartaler Asphyxie und Neugeborenen ohne respiratorische Beeinträchtigung.

Es wurde verdeutlicht, daß mit einem unterschiedlichen klinischen Befund postpartal auch eine unterschiedliche L/S- Ratio einherging. Je schlechter die respiratorische Situation des Neugeborenen war, desto niedriger lagen auch die mittleren L/S- Werte. Der Unterschied zwischen der 1. und 3. Gruppe sowie zwischen der 2. und 3. Gruppe fällt deutlich aus (P kleiner als 1 %).

Abbildung 16 informiert über den zeitlichen Verlauf der postpartalen L/S- Ratio in den einzelnen oben genannten Gruppen.

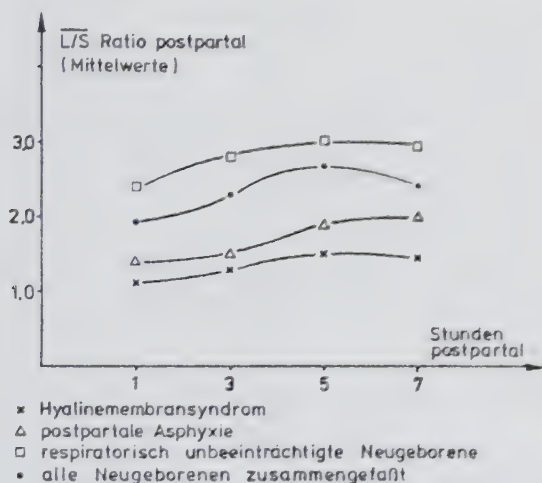


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der L/S- Ratio bei Neugeborenen unterschiedlichen respiratorischen Verhaltens postpartal.

Dazu liefert Tabelle 1 die genauen Zahlenwerte der L/S- Ratio, die obigen Kurven zu Grunde liegen. In der zweiten Spalte ist jeweils die Anzahl (n) der untersuchten Fälle genannt.

Der Kurvenverlauf der L/S- Ratio im Diagramm Abbildung 16 gibt den klinischen Schweregrad der respiratorischen In-

suffizienz der untersuchten Neugeborenen wieder. Den niedrigsten Verlauf zeigt die L/S- Kurve der Neugeborenen mit Hyalinemembransyndrom. Wenig darüber liegt die Verlaufskurve der Neugeborenen mit postpartaler Asphyxie. Die Kurve der respiratorisch unbeeinträchtigt gebliebenen setzt sich deutlich davon ab. Eine Mittelstellung nimmt die Kurve ein, in der alle Neugeborenen der Studie zusammengefaßt sind.

Klinische Diagnose	Hyaline Membranen		postpart. Asphyxien		resp. unbeeintr.		Zusammen	
ca. 1 Std.	1,17	9	1,41	11	2,43	23	1,91	43
ca. 3 Std.	1,33	9	1,50	8	2,81	26	2,30	43
ca. 5 Std.	1,51	6	1,92	5	3,05	25	2,70	36
ca. 7 Std.	1,48	5	2,05	2	2,96	11	2,46	18

Tabelle 1: Zahlenwerte zu Abbildung 16. In der ersten Spalte die durchschnittliche L/S- Ratio, in der zweiten Spalte jeweils die Anzahl (n) der untersuchten Fälle.

Als kindliches Reifezeichen bietet sich das Geburtsgewicht zum Vergleich mit der festgestellten perinatalen Lungenreife an. Dabei wurde unterschieden zwischen Neugeborenen unter 2.000 Gramm und Neugeborenen von 2.000 bis 2.500 Gramm (Abbildung 17).

Hier galt, daß Neugeborene mit höherem Geburtsgewicht eine bessere Lungenreife besaßen als die Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht, daß also eine ausgeprägte Lungenreife auch mit ausgeprägter allgemeiner kindlicher Reife verbunden war.

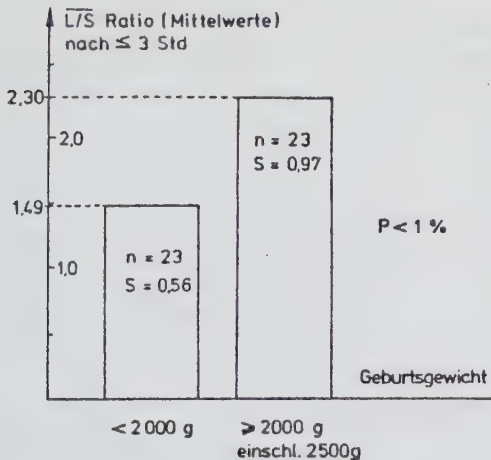


Abb. 17: Die postpartale L/S- Ratio im Vergleich mit dem kindlichen Geburtsgewicht.

Eine Beziehung zwischen dem kindlichen Geburtsgewicht und dem L/S- Quotienten innerhalb der ersten 2 Lebensstunden wurde im Diagramm Abbildung 18 erstellt. Die positive Korrelation zwischen beiden Größen ist statistisch signifikant. Ein postpartal größerer L/S- Quotient war in der Regel mit einem höheren Geburtsgewicht verbunden.

Bei den nachfolgend dargestellten Untersuchungen wurde das Augenmerk weiter auf kindliche Reifezeichen gerichtet. Dabei ließ sich eine gute Korrelation zwischen dem innerhalb der ersten 3 Lebensstunden gefundenen L/S- Quo-

tienten und dem bitemporalen Schäeldurchmesser feststellen. Weiter vorangeschrittenes Größenwachstum des knöchernen Schädels stimmte gut mit einer postpartal höherliegenden L/S- Ratio dieser Neugeborenen überein (Abbildung 19).

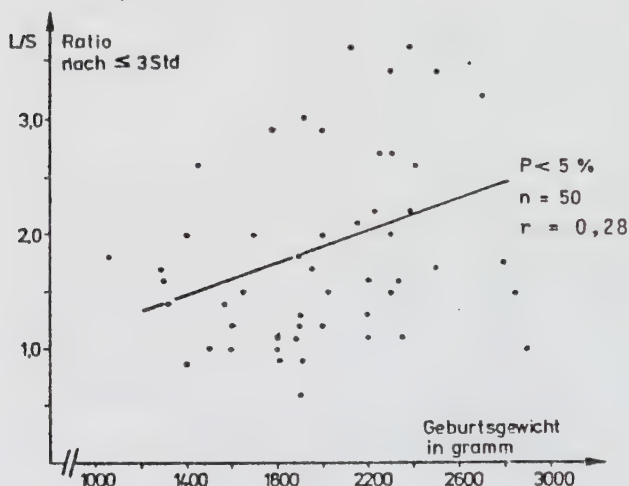


Abb. 18: Korrelation zwischen der postpartalen L/S- Ratio und dem Geburtsgewicht.

Eine lineare Beziehung dieser Art ließ sich zwischen dem postpartalen L/S- Quotienten und dem nach der letzten Periode errechneten Schwangerschaftsalter der hier untersuchten Neugeborenen nicht herstellen (Abbildung 20). Zu viele Faktoren spielten wohl bei dem letztliche erreichten Schwangerschaftsalter eine Rolle, als daß eine statistisch verwertbare Korrelation hätte erreicht werden können.

Abbildung 21 zeigt die mittleren L/S- Quotienten 1 Stun-

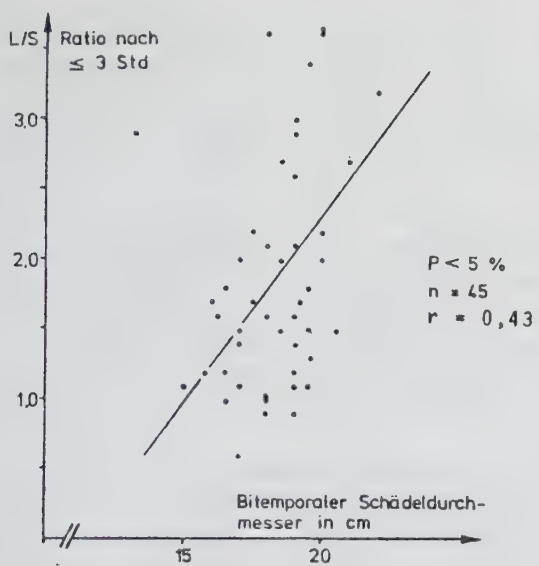


Abb. 19: Korrelation zwischen der postpartalen L/S- Ratio und dem bitemporalen Schäeldurchmesser.

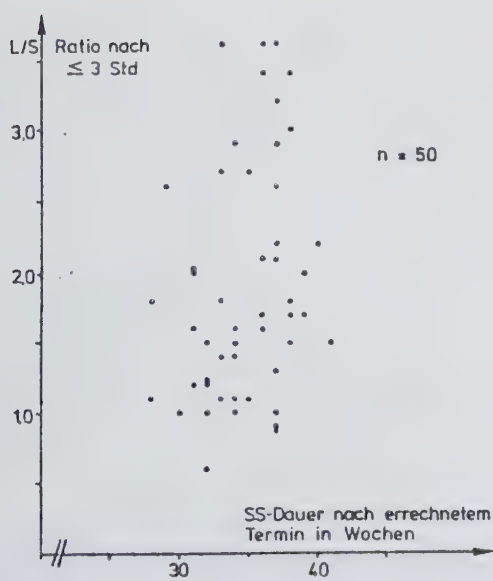


Abb. 20: Darstellung der postpartalen L/S- Ratio in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter.

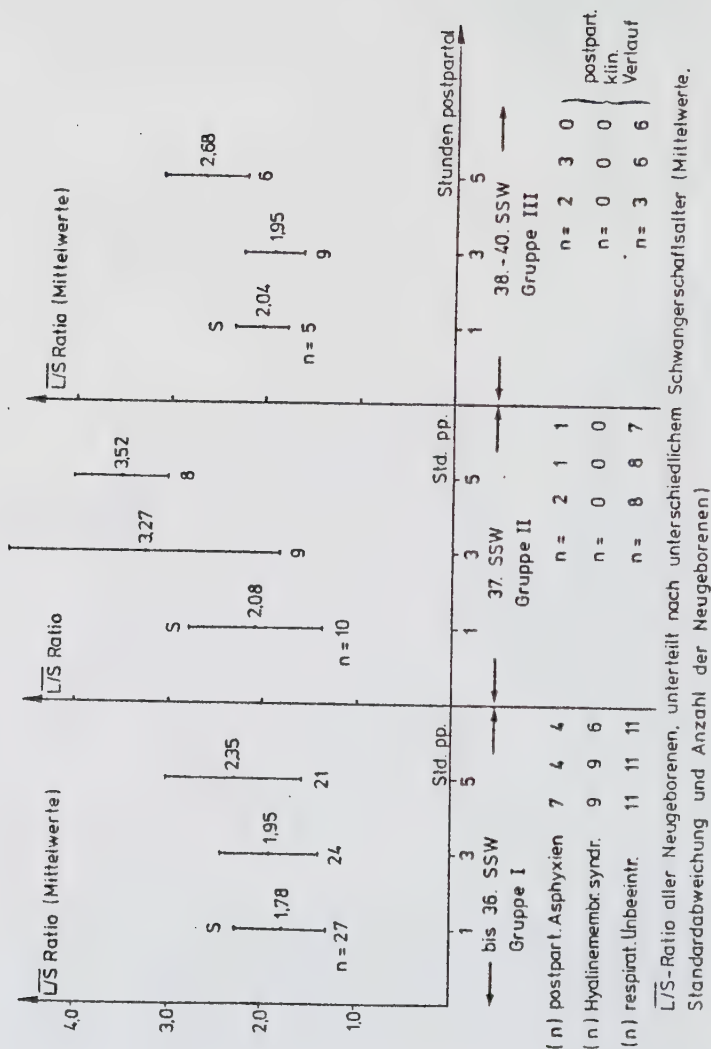


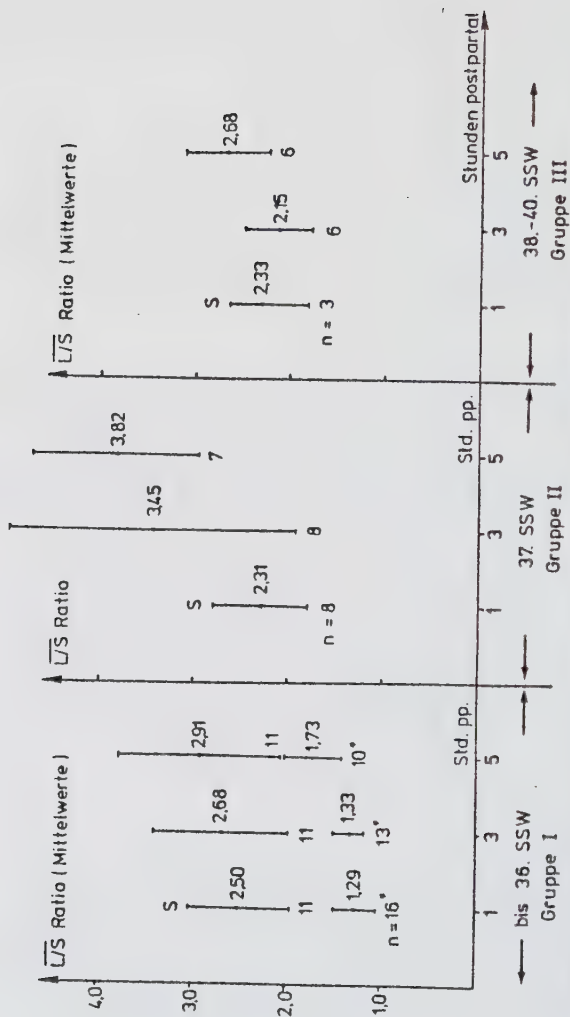
Abb. 21: L/S- Ratio aller untersuchten Neugeborenen, unterteilt nach unterschiedlichem Schwangerschaftsalter. Ein Neugeborenes der 42. Schwangerschaftswoche wurde nicht berücksichtigt.

de, 3 und 5 Stunden postpartal von allen untersuchten Neugeborenen der Gruppe 36. bzw. vor der 36. Schwangerschaftswoche (I), der Gruppe 37. Schwangerschaftswoche (II) und der Gruppe 36. bis 40. Schwangerschaftswoche (III).

Deutlich höhere L/S- Werte liegen bei den Neugeborenen der 37. Schwangerschaftswoche vor gegenüber den Neugeborenen bis 36. Schwangerschaftswoche, während die L/S- Ratio in der 38. bis 40. Schwangerschaftswoche wieder etwas niedriger liegt. Im unteren Teil der Abbildung 21 findet sich ein Hinweis auf den postpartalen klinischen Verlauf der Neugeborenen.

Einer detaillierten Betrachtung wurden in Abbildung 22 die respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen unterzogen mit der Frage, ob sich ein Unterschied ergibt zur vorhergehenden (Abb. 21), in der alle Neugeborenen erfaßt wurden, ungeachtet des späteren klinischen Verlaufs.

Deutlich höhere L/S- Werte wurden für die Neugeborenen bis 37. Schwangerschaftswoche registriert. Für die Neugeborenen der 38. bis 40. Schwangerschaftswoche konnte, im Vergleich mit den L/S- Werten in Abbildung 21, kein Unterschied gefunden werden.



L/S Ratio aller respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen, unterteilt nach unterschiedlichem Schwangerschaftsalter (Mittelwerte, Standardabweichung und Anzahl der Neugeborenen)
 Zum Vergleich die L/S Ratio der Neugeborenen mit postpartaler Asphyxie einschließlich Hyalinemembransyndrom bis zur einschließlich 36. SSW (untere Kurve bei Gruppe I, gekennzeichnet mit *)

Abb. 22: L/S- Ratio aller respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen, unterteilt nach unterschiedlichem Schwangerschaftsalter.

Nachfolgend wurde bei 42 Neugeborenen der postpartale Hypopharynxaspirat- L/S- Quotient mit einer zur gleichen Zeit durchgeführten Blutgasanalyse und ph- Wert- Bestimmung in Beziehung gesetzt. Die Normalwerte für Blut- ph- Wert, - Standardbikarbonat, - PO_2 und Blut- PCO_2 sind dem Lehrbuch der Kinderheilkunde von Feer, Joppich (1975) entnommen.

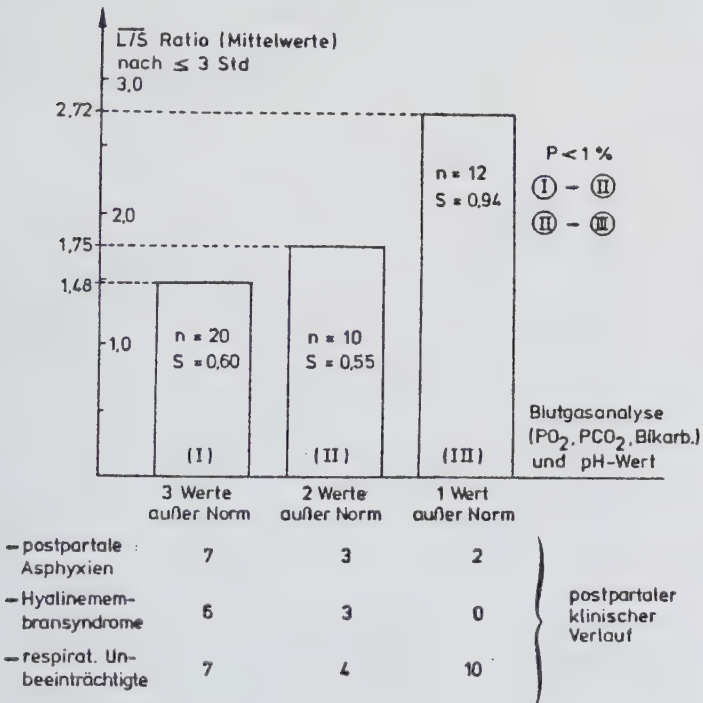


Abb. 23: Postpartale L/S- Ratio im Vergleich mit einer gleichzeitig durchgeführten Blutgasanalyse und ph- Wert- Bestimmung.

Abbildung 23 zeigt die untersuchten Neugeborenen in 3 verschiedene Gruppen unterteilt. In einer ersten (I) lagen 3 Werte aus Blutgasanalysen (Bikarbonat, PO_2 und PCO_2) und pH- Wert- Bestimmung außerhalb des Normbereiches, in einer zweiten Gruppe (II) wichen 2 dieser Werte von der Norm ab und in einer dritten Gruppe (III) noch 1 Wert.

Der Unterschied zwischen Gruppe I und III sowie zwischen II und III ist sehr deutlich. Je schlechter also Blutgasanalyse und pH- Wert- Bestimmung ausfielen, desto niedriger lagen auch die durchschnittlichen L/S-Werte dieser Neugeborenen.

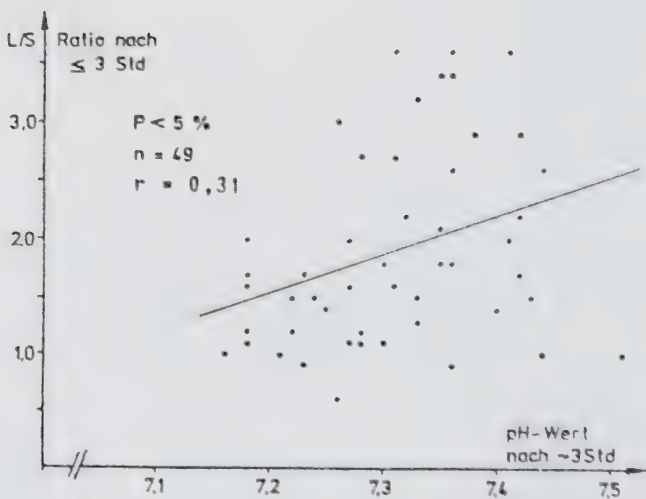


Abb. 24: Korrelation zwischen postpartaler L/S- Ratio und pH- Wert innerhalb der ersten 3 Lebensstunden.

Das Diagramm (Abbildung 24) gibt die Korrelation zwischen der postpartalen Aspirat- L/S- Ratio und dem zur gleichen Zeit bestimmten Blut- ph- Wert bei 49 Neugeborenen wieder. Es wird verdeutlicht, daß eine L/S- Ratio von kleiner als 2,0, wie sie für eine unreife Lunge charakteristisch ist, häufiger mit sauren ph- Werten verbunden war, während bei L/S- Werten über 2,0 die ph- Werte häufiger im Normbereich lagen.

In Abbildung 25 wurde die postpartale L/S- Ratio gegen den bei gleicher Untersuchung ermittelten Sauerstoffpartialdruck im Blut des Neugeborenen aufgetragen. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen beiden Größen konnte dabei nicht festgestellt werden.

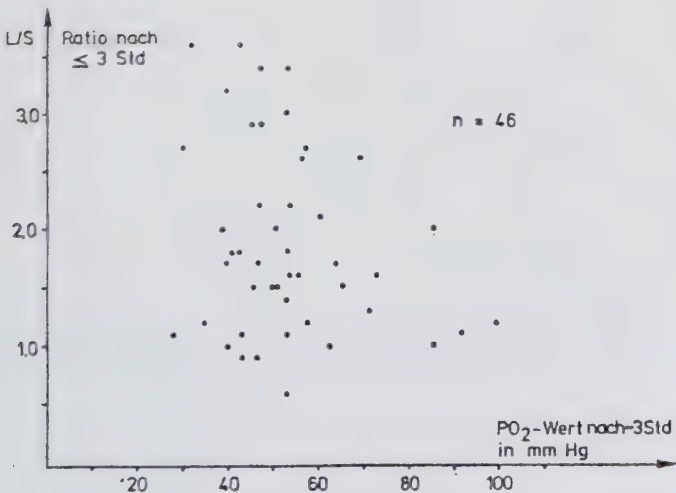


Abb. 25: Die postpartale L/S- Ratio in Abhängigkeit vom gleichzeitig ermittelten Blutsauerstoffpartialdruck.

Umgekehrt proportional gestaltete sich die Beziehung zwischen der postpartalen L/S- Ratio und dem postpartalen Blut- PCO_2 innerhalb der ersten 3 Lebensstunden (Abb. 26). Neugeborene mit einer L/S- Ratio von größer als 2,0 besaßen durchweg die Fähigkeit, das anfallende CO_2 besser abatmen zu können als Neugeborene mit niedrigem L/S- Quotienten von kleiner als 2,0. Dies spiegelt sich in hohen L/S- Werten bei niedrigem PCO_2 bzw. niedrigen L/S- Werten bei hohem PCO_2 wieder.

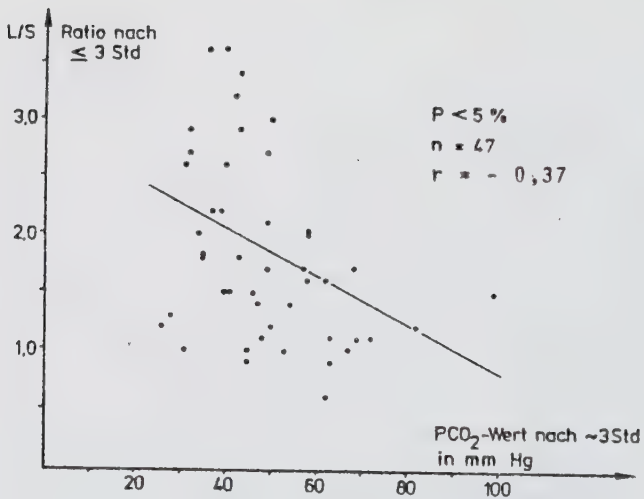


Abb. 26: Die postpartale L/S- Ratio in Abhängigkeit vom gleichzeitig ermittelten PCO_2 im Blut.

Dieselbe Korrelation findet sich auch zwischen einer postpartalen L/S- Ratio und einem zu einem späteren Zeitpunkt (zwischen der 3. und 9. Stunde postpartal) ermittelten PCO_2 im Blut. Dies unterstützt die bisherige Feststellung, daß der früh bestimmte Aspirat- L/S- Quotient einen sicheren Rückschluß auf die spätere respiratorische Entwicklung des Neugeborenen zuläßt (Abb. 27).

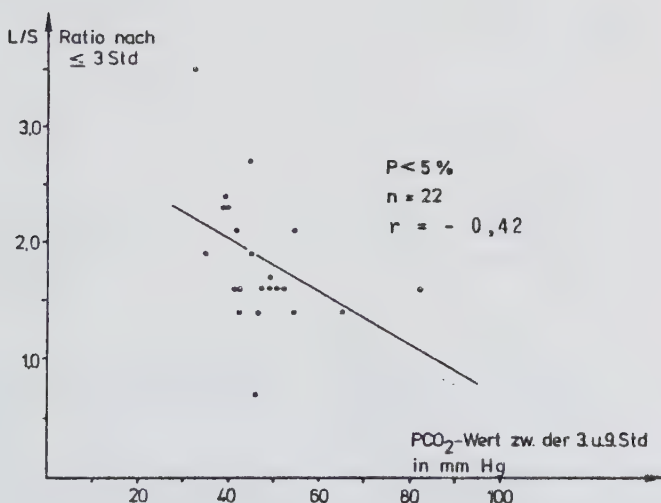


Abb. 27: Die postpartale L/S- Ratio in Abhängigkeit vom
3 bis 6 Stunden später ermittelten PCO_2 im Blut.

Der Apgarwert, im klinischen Gebrauch routinemäßig zur Beurteilung der postpartalen kindlichen Vitalität herangezogen, wurde im folgenden mit den postpartalen L/S- Werten in Beziehung gebracht. Die Untersuchungen lieferten übereinstimmend das Ergebnis, daß ein postpartal niedriger Hypopharynxaspirat- L/S- Quotient verbunden war mit einer gleichzeitig schlechten Beurteilung des Neugeborenen durch das Apgar- Schema.

14 Neugeborene mit einem postpartalen Apgar- Wert von genau 10 wurden einer Gruppe von 23 Neugeborenen mit einem unter 10 liegenden Wert gegenübergestellt. Die Höhe des Unterschiedes verdeutlicht Abbildung 28: Durchweg niedrige L/S- Werte bei einem unter 10 liegenden Apgar- Score, eine reife L/S- Ratio bei direkt postpartal erreichtem Apgar- Wert von 10.

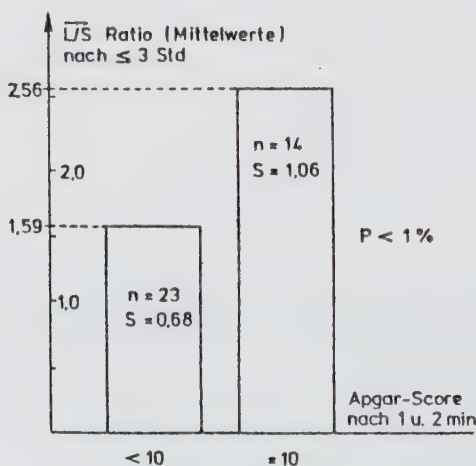


Abb. 28: Die postpartale L/S- Ratio bei unterschiedlich hohen Apgar- Werten postpartal.

In Abbildung 29 ist die genannte Korrelation zwischen postpartaler Hypopharynxaspirat- L/S- Ratio und postpartalem Apgar- Wert graphisch dargestellt.

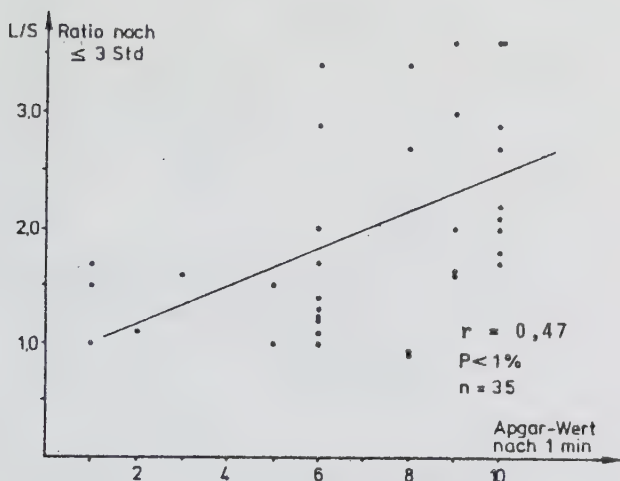


Abb. 29: Korrelation zwischen der postpartalen L/S- Ratio und dem direkt postpartal ermittelten Apgar- Wert.

Abbildung 30 zeigt, daß diese Beziehung auch mit dem nach einer Stunde ermittelten Apgar- Wert noch Gültigkeit hat. Diese Feststellung unterstreicht die prognostische Aussagekraft der postpartalen L/S- Ratio.

Bei vielen der hier untersuchten Neugeborenen mußten direkt postpartal intensivtherapeutische Maßnahmen eingeleitet werden, um ein Überleben der zum Teil erheblich beeinträchtigten Neugeborenen zu sichern. Zu diesen Maßnahmen gehörten Sauerstoff- und Bikarbonatgabe, Intubation, Respirator- und Maskenbeatmung sowie Inkubatorpflege.

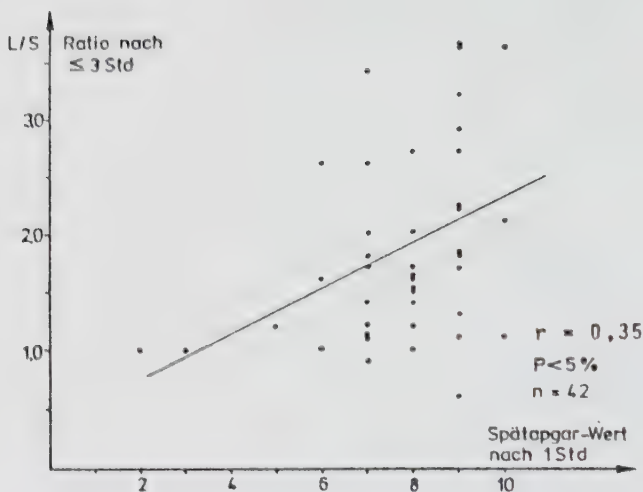


Abb. 30: Korrelation zwischen der postpartalen L/S- Ratio und dem einer Stunde nach Entbindung ermittelten Apgar- Wert.

Eine wichtige Anforderung an die postpartale L/S- Ratio ist es, die möglichen Risikokinder herauszufiltern, die gefährdet sind, postpartal eine respiratorische Insuffizienz zu entwickeln.

Wie verhielt sich der Hypopharynxaspirat- L/S- Quotient bei den Neugeborenen, bei denen oben genannte intensivtherapeutische Maßnahmen notwendig wurden?

Abbildung 31 stellt 2 Gruppen von je 22 und 28 Neugeborenen gegenüber, von denen die eine postpartal einer Sauerstoffgabe bedurfte, die andere keine Indikation hierzu bot. Einen deutlich niedrigen L/S- Quotienten wiesen dabei die Neugeborenen mit postpartal notwendiger O_2 - Behandlung auf. Der Unterschied betrug nahezu 1,0.

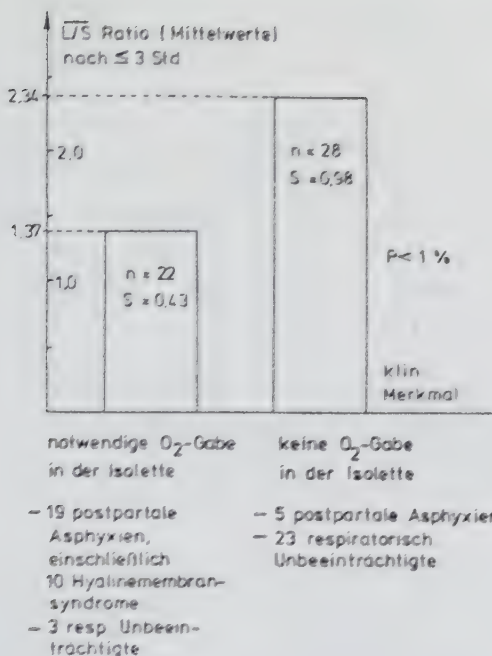


Abb. 31: Die L/S- Ratio bei postpartal notwendiger bzw. nicht notwendiger Sauerstoffgabe.

Abbildung 32 vergleicht die durchschnittliche postpartale L/S- Ratio bei notwendiger und nicht notwendiger Bikarbonat-gabe mit einerseits unreifer, andererseits reifer L/S- Ra-tio.

Bei 8 Neugeborenen war die Notwendigkeit gegeben, zu intu-bieren und langzeitzubeatmen, bei 7 weiteren Neugeborenen kam eine Sauerstoffmaskenatmung hinzu.

Intubation und Langzeitbeatmung:

Postpartale Aspirat- L/S- Ratio (Mittelwert)

n = 8

$\bar{x}$ = 1,26

s = 0,46

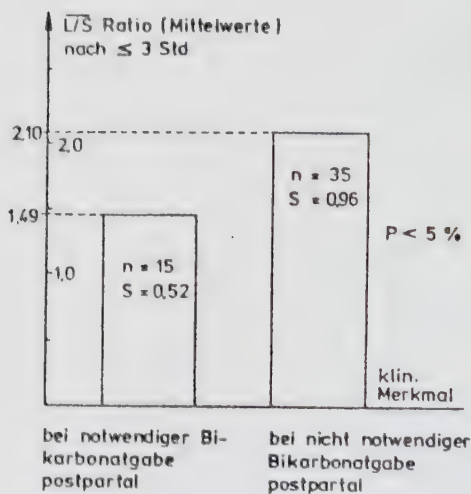


Abb. 32: Die L/S- Ratio bei postpartal notwendiger bzw. nicht notwendiger Bikarbonatgabe.

Beatmung, einschließlich Sauerstoffmaske:	n = 15
Postpartale Aspirat- L/S- Ratio (Mittelwert)	$\bar{x}$ = 1,57
	s = 0,74

In der vorliegenden Studie fanden sich 5 Zwillingspaare. Sie wurden gesondert auf den postpartalen Verlauf der Hypopharynxaspirat- L/S- Ratio untersucht.

Hierbei zeigte sich interessanterweise, daß Zwilling II direkt postpartal einen durchschnittlich niedrigeren L/S- Quotienten aufwies.

Dieser Unterschied war bis zur 4. Stunde postpartal jedoch nahezu ausgeglichen bzw. eine Umkehrung des Verhältnisses war eingetreten. Vergleiche Abbildung 33.

Dies deutet auf eine schnellere Lecithinsynthese innerhalb der ersten 4 Stunden bei Zwilling II hin nach anfänglicher Beeinträchtigung der Lecithinsynthese durch einen größeren perinatalen Stress.

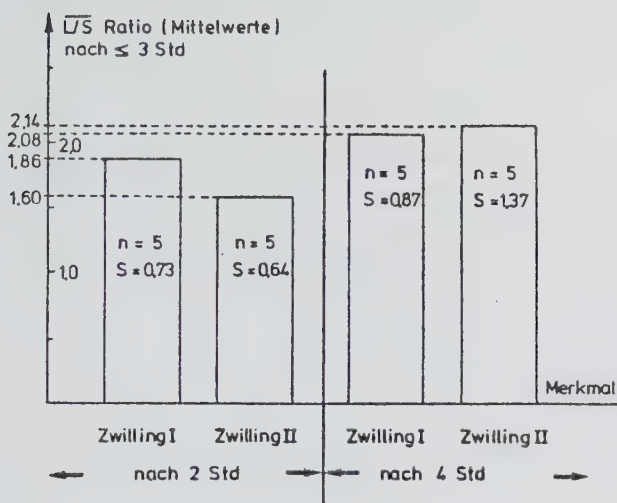


Abb. 33: Die postpartale L/S- Ratio bei 5 Zwillingspaaren, ermittelt nach 2 Stunden bzw. nach 4 Stunden.

3. Diskussion der Ergebnisse:

Die im vorhergehenden Kapitel dargestellten Ergebnisse deuten übereinstimmend daraufhin, daß die postpartal innerhalb der ersten Lebensstunden ermittelte L/S- Ratio aus dem Hypopharynxaspirat Frühgeborener Rückschlüsse auf die respiratorische Situation des Neugeborenen zuläßt.

Der für die Gruppe der respiratorisch unauffälligen Neugeborenen innerhalb der ersten 3 Lebensstunden gefundene durchschnittliche Aspirat- L/S- Wert von 2,42 drückt die biochemisch und funktionell reife Lunge aus (Abb. 15). Von 18 untersuchten Neugeborenen mit einem über 2,0 liegenden L/S- Quotienten blieben in der weiteren postpartalen Entwicklung auch diese 18 respiratorisch unbeeinträchtigt (Abb. 11).

Kanto und Borer (1974) sprechen von einer signifikant größeren Überlebenschance Frühgeborener bei einer Aspirat-L/S- Ratio von größer als 2,0. Für Obladen, Merritt und Gluck (1976) zeichnet sich nach L/S- Verlaufsmessungen aus dem Trachealaspirat Neugeborener die Grenze zwischen reifer und unreifer Lunge bei einer Ratio von 2,3 ab.

Baum und Mitarbeiter (1976) fordern für eine reife Lunge eine über 1,8 liegende Aspirat L/S- Ratio. Dabei stellen sie eine gute Korrelation zwischen der L/S- Ratio aus Hypopharynxaspirat und der aus Endotrachealsekret ermittelten L/S- Ratio fest.

Die für die Fruchtwasser L/S- Ratio von verschiedenen Untersuchern beschriebene Reifegrenze liegt bei einem Wert von 2,0 (Spellacy und Mitarbeiter 1972, Borer, Gluck und Kulovich 1971, Gluck und Kulovich 1971).

Obwohl von den hier genannten Autoren jeweils Methoden in Anlehnung an Gluck und Kulovich (1971 und 1974) zur chemischen Darstellung von Lecithin und Sphingomyelin benutzt wurden, kommt es doch zu Unterschieden hinsichtlich der Bewertung der Lungenreife bei den einzelnen Untersuchern.

Doch sind diese Unterschiede generell gering und von der jeweiligen Modifikation der zugrunde gelegten Standardmethode

abhängig.

Die in der vorliegenden Arbeit für respiratorisch unbeeinträchtigte Neugeborene direkt postpartal gefundene Hypopharynxaspirat L/S- Ratio stimmt gut mit den von Obladen, Merritt und Gluck (1976) angegebenen Werten überein.

Auch jüngst erschienene Arbeiten, die den L/S- Quotienten im tracheopharyngealen Aspirat (Parkinson und Mitarbeiter 1978, Gupta und Mitarbeiter 1978, Kanto und Mitarbeiter 1978, Callen und Mitarbeiter 1979, Peleg und Mitarbeiter 1979) oder Magen-aspirat (Kanto und Mitarbeiter 1978, Mitnick und Mitarbeiter 1980) bestimmten, weisen Ergebnisse auf, die einen ähnlichen Grenzwert für vorhandene Lungenreife fordern, wie er oben schon dargestellt wurde, nämlich von 2,3 - 2,5. Kanto sprach dabei der Aspirat L/S- Ratio eine bessere Voraussagekraft bezüglich Auftretens eines Atemnotsyndromes zu als dem Lungen-Röntgen- Bild, welches mit einer klinisch relevanten Aussage um mehr als 24 Stunden nachhinke.

Der für die Gruppe postpartale Asphyxien bzw. Hyalinemembransyndrome durchschnittlich postpartal ermittelte Aspirat L/S- Quotient von 1,43 bzw. 1,29 unterscheidet sich sehr deutlich von dem L/S- Wert der oben beschriebenen respiratorisch unbeeinträchtigten Gruppe (Abb. 15).

Von 21 Neugeborenen mit einer postpartal bei oder unter 1,5 liegenden Aspirat L/S- Ratio blieben lediglich 3 respiratorisch unbeeinträchtigt mit anschließend allerdings sehr raschem L/S- Anstieg. Alle anderen Neugeborenen in dieser Gruppe boten klinisch das Bild einer postpartalen Asphyxie oder eines Hyalinemembransyndroms (Abb. 14). Bei Barr, Jenkins und Baum (1975) fand sich eine sichere Indikation für eine CDAP- Beatmung (Continuous Distending Airway Pressure) bei einer Hypopharynxaspirat L/S- Ratio unter 1,5.

Obladen und Gluck fanden 1977 bei L/S- Bestimmungen aus Tracheal- und Pharyngealaspirat an Zwillingen einen L/S- Wert von kleiner 2,0 als prädiktiv für ein Atemnotsyndrom.

Die postpartal je nach klinischem Bild unterschiedlich verlaufenden L/S- Kurven spiegeln deutlich die vorliegende respi-

ratorische Situation des Neugeborenen wieder (Abb. 16). Dabei scheint das einmal erreichte Niveau der L/S- Ratio in der Regel gehalten werden zu können. Dies ist besonders nach der 36. Schwangerschaftswoche der Fall, da der nunmehr in Gang gekommene II. Syntheseweg die Lecithin- Synthese stabilisiert (Gluck, Kulovich und Eidelman 1972).

Den kontinuierlichsten L/S- Anstieg verzeichnet die Gruppe der respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen in Abbildung 16. Fox und Sarkozi (1974) prüften das postpartale Verhalten der Aspirat L/S- Ratio bereits 1974 im Vergleich mit der Fruchtwasser L/S- Ratio bei Sectiokindern und stellten dabei eine gute Korrelation fest. Die L/S- Verlaufs- Beobachtung zeigte eine solange unter 2,0 liegende L/S- Ratio bis eine klinische Besserung der Situation dieser Neugeborenen eingetreten war. Bei fehlendem Atemnotsyndrom waren postpartal konstant ansteigende Werte zu verzeichnen.

Baum und Mitarbeiter (1976) haben ebenfalls postpartale Verläufe der Hypopharynx- Aspirat L/S- Ratio beschrieben. In ihrer Arbeit wurde kein Bezug genommen auf klinische Werte, die die respiratorische Situation der untersuchten Neugeborenen näher erläutern.

Man beschränkte sich lediglich auf die Feststellung, daß die postpartalen Aspirat L/S- Verläufe bei unterschiedlicher klinischer Diagnose auf einem unterschiedlich hohen Niveau verlaufen. In diesem Punkt stimmen die Ergebnisse von Baum und Mitarbeitern mit der vorliegenden Arbeit gut überein.

Ein Vergleich zwischen dem L/S- Quotienten und dem Geburtsgewicht wurde bereits unter Benutzung von Fruchtwasser als Quelle für das biologische Untersuchungsmaterial gezogen.

Dabei zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen pränataler Fruchtwasser L/S- Ratio und letztlich erreichtem Geburtsgewicht (Spellacy und Mitarbeiter 1972).

Eine ebensolche Übereinstimmung zwischen der Aspirat L/S- Ratio und dem Geburtsgewicht konnte in der hier durchgeführten Untersuchung gefunden werden (Abb. 17 und 18). Zu erklären

scheint sich diese Beziehung durch eine gute Korrelierbarkeit verschiedener kindlicher Reifezeichen, so auch des bi-temporalen Schäeldurchmessers (Abb. 19) mit der postpartalen L/S- Ratio.

Eine generelle Zuordnung der L/S- Ratio zu einem bestimmten Schwangerschaftsalter ist nicht bekannt. Wie wir wissen, kommt es in der etwa 35. bis 36. Schwangerschaftswoche beim sich normal entwickelnden Feten zu einem Anstieg des Lungen- Lecithins auf etwa das Doppelte bei vorher gleichbleibender Höhe von Lecithin und Sphingomyelin.

Dieses Verhalten stellt die Basis für das Gluck' sche Diagnoseverfahren dar: der Messung des Verhältnisses von Lecithin zu Sphingomyelin (Gluck und Kulovich 1971).

Deshalb kommt es auch nur bei einem vollkommen normalen und nicht pathologisch beeinflussten Schwangerschaftsverlauf zu einer guten Korrelation zwischen der Fruchtwasser- bzw. Aspirat L/S- Ratio und dem betreffenden Schwangerschaftsalter vom errechneten Termin an (Gluck und Kulovich 1973, Obladen und Gluck 1977).

Und es kommt nicht zu dieser positiven Korrelation zwischen Aspirat L/S- Ratio und Schwangerschaftsalter in der hier durchgeführten Untersuchung, da sehr unterschiedliche Schwangerschaften berücksichtigt wurden mit unterschiedlichsten Einflußgrößen auf das letztlich erreichte Schwangerschaftsalter.

Ein Überblick über postpartale Aspirat L/S- Verläufe zu unterschiedlichen Schwangerschaftszeitpunkten ist in den Abbildungen 21 und 22 zu finden. Schon in der 36. Schwangerschaftswoche konnten jeweils reife L/S- Quotienten beobachtet werden, die sich von denen der 38. bis 40. Schwangerschaftswoche nicht unterscheiden. Dies trifft in besonderem Maße auf die respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen in Abbildung 22 zu. Hier konnten von der 36. bis 40. Schwangerschaftswoche nahezu gleichhohe Aspirat L/S- Werte verzeichnet werden.

Deutliche Unterschiede ergeben sich allerdings zwischen respiratorisch unbeeinträchtigten und respiratorisch beeinträchtigten Neugeborenen in der Gruppe bis 36. Schwangerschaftswoche (siehe dazu Gruppe I in Abb. 22).

Für die Zeitspanne 37. bis 40. Schwangerschaftswoche konnte ein ähnlicher Vergleich nicht angestellt werden, da nicht genügend Aspirat- Proben von Neugeborenen dieses Schwangerschafts- alters vorlagen.

Aus dem unteren Anteil von Abbildung 21 ist zu ersehen, daß prozentual in den früheren Schwangerschaftswochen (bis 36. Schwangerschaftswoche) der Anteil an Neugeborenen mit Hyaline- membransyndrom und postpartaler Asphyxie größer als in der 37. bis 40. Schwangerschaftswoche ist.

Eine Geburt in der 36. Schwangerschaftswoche muß jedoch nicht zwangsläufig mit einer respiratorischen Beeinträchtigung des Neugeborenen verbunden sein, aber eine respiratorische Unreife geht oft mit weiteren Unreifemerkmale einher.

Die bei den Neugeborenen routinemäßig durchgeführte Blutgas- analyse und ph- Wert- Bestimmung ergibt ebenfalls ein Bild über die respiratorische Leistung des Frühgeborenen.

In Abbildung 23 wurden Gruppen von Neugeborenen gegenüber- gestellt, die sich hinsichtlich der genannten Laborparameter unterschieden. Die mit durchschnittlich unter 1,5 liegenden Aspirat L/S- Werte bei 3 pathologischen Astrup- Werten in Gruppe I markieren die noch unreife Lunge mit starker Beein- trächtigung ihrer physiologischen Funktion.

Die II. Gruppe mit ihrer Durchschnitts- Aspirat L/S- Ratio von 1,75 und 2 pathologischen Astrup- Werten charakterisiert die Zone der vorübergehend beeinträchtigten Atemfunktion der Frühgeborenen.

Von diesen beiden Gruppen unterscheiden sich deutlich die Neugeborenen, bei denen noch 1 Wert aus Blutgasanalyse und ph- Wert- Bestimmung außer der Norm liegt, durch ihre bereits reife L/S- Ratio von durchschnittlich 2,72.

Bisher wurden Vergleiche dieser Art mit der Aspirat L/S- Ratio in der Literatur nicht beschrieben. Doch zeigen sie deutlich, daß eine klare Beziehung zwischen den postpartalen L/S- Werten und der respiratorischen Situation des Neugeborenen zu bestehen scheint, hier ausgedrückt in spezifischen Laborparametern der Atemfunktion wie Blutgasanalyse und ph- Wert- Bestimmung.

Die direkte Beziehung bzw. Vergleichbarkeit einer niedrigen L/S- Ratio zu einem sauren ph- Wert erscheint ebenso verständlich, wie die Verknüpfung dieser niedrigen Aspirat L/S- Ratio mit einem postpartal hohen Blut- PCO_2 . Als Ursache muß wohl die mangelnde Fähigkeit der unreifen Lunge angesehen werden, das anfallende CO_2 abatmen zu können (Abb. 24 und 26).

Warum aber konnte zwischen der postpartalen Aspirat L/S- Ratio und dem postpartalen Blut- PO_2 des Neugeborenen diese Korrelation nicht gefunden werden (Abb. 25)?

Es liegt nahe, daß die Ergebnisse durch die in vielen Fällen sofort notwendig gewordene O_2 - Therapie in der Isolette beeinflusst wurden, so daß der Blut- PO_2 angehoben wurde, noch bevor PCO_2 und ph- Wert sich gleichsinnig mitverändern konnten.

Die gute Obereinstimmung der postpartal reifen bzw. unreifen L/S- Ratio mit der Beurteilung des Neugeborenen durch das Apgar- Schema unterstützt das zuletzt Gesagte bezüglich L/S- Ratio und Blutgasanalyse (Abb. 27 und 28). Ähnliche Untersuchungen sind hierzu bisher nicht beschrieben worden.

Die gute prognostische Aussagekraft der postpartalen L/S- Ratio wird durch die Beobachtung unterstrichen, daß sie sich sowohl mit dem nach 3 Stunden, 6 und 9 Stunden postpartal bestimmten Blut- PCO_2 als auch mit dem nach 1 Minute, 2 und 60 Minuten postpartal ermittelten Apgar- Score korrelieren läßt.

Die niedrigen L/S- Werte (unter 1,5) der Neugeborenen mit postpartal erforderlicher Intensivpflege mit O_2 Gabe, Intuba-

tion, Respirator- und Maskenbeatmung bestätigen eine zuverlässige Prognosestellung der direkt postpartal ermittelten Aspirat L/S- Ratio bezüglich späteren Auftretens einer respiratorischen Insuffizienz bei diesen Neugeborenen (Abb. 32 u. 33).

Bei Untersuchungen an Mehrlingsgeburten, speziell Zwillingen, wurde von Obladen und Gluck 1977 sowie Baum und Mitarbeitern 1976 jeweils als Ergebnis gefunden, daß die zweitgeborenen Zwillinge respiratorisch stärker beeinträchtigt waren als die erstgeborenen und sich dies jeweils durch eine postpartal niedriger liegende Aspirat L/S- Ratio andeutete.

Leider war die Anzahl von 5 Zwillingspaaren unter den hier untersuchten Neugeborenen zu gering für eine weitere statistische Auswertung. Doch war die festgestellte Tendenz der postpartalen Aspirat L/S- Ratio dieselbe wie bei Obladen und Gluck (1977) bzw. Baum und Mitarbeitern (1976).

Es wird die bestehende Meinung unterstützt, daß die postpartale L/S- Ratio nicht unbedingt vom Schwangerschaftsalter bzw. von Frühreife abhängig sein muß, sondern ganz wesentlich auch von perinatalen Faktoren beeinflusst wird wie hier durch Azidose und größeren Streß für Zwilling II bei der Entbindung.

Die durchgeführten Untersuchungen sollen einen Beitrag dazu leisten, die Bedeutung der Hypopharynxaspirat- L/S- Ratio bei der Bestimmung der postpartalen Lungenreife zu unterstreichen und eine Korrelation, soweit gegeben, zwischen dem L/S- Quotienten und der respiratorischen Situation dieser Neugeborenen aufzuzeigen.

Die vorliegenden Ergebnisse scheinen dies zu belegen, so daß auch bezüglich der weiteren respiratorischen Entwicklung der Frühgeborenen eine Prognose gestellt werden kann.

IV. Zusammenfassung

An 50 frühreif entbundenen Neugeborenen, die sofort nach der Entbindung notfallmäßig auf die Frühgeborenenstation der Universitätskinderklinik verlegt werden mußten, wurde 1 und 3 Stunden sowie bei der Mehrzahl 5 und 7 Stunden postpartal eine Bestimmung der Lecithin/Sphingomyelin- Ratio aus dem Hypopharynxaspirat durchgeführt. Das biologische Material wurde über die routinemäßig gelegte Magensonde gewonnen.

Bei 24 dieser Frühgeborenen fand sich eine postpartale Asphyxie, darunter bei 11 Kindern ein Lungen- Röntgen- Befund entsprechend dem Auftreten von hyalinen Membranen. Bei weiteren 26 Frühgeborenen war keine respiratorische Beeinträchtigung zu erkennen.

Nach biochemischer Bestimmung der oberflächenaktiven Phospholipide aus dem Hypopharynxaspirat wurden diese dünnschichtchromatographisch aufgetrennt. Mit Hilfe von Referenz- Standards konnten die einzelnen Lipid- Spots identifiziert werden. Das Verhältnis von Lecithin zu Sphingomyelin wurde durch densitometrische Messung im Transmissionsmodus ermittelt. Die direkt postpartal ermittelte Aspirat- L/S- Ratio wurde mit Parametern der kindlichen Reife, der Atemfunktion und der weiteren respiratorischen Entwicklung verglichen. Hierzu wurden Reifemerkmale aus dem Dubowitz- Schema, Ergebnisse aus Blutgasanalyse, Blut- ph- Wert- Bestimmung und Apgar- Score herangezogen.

Der postpartale Sauerstoff- bzw. Bikarbonatbedarf sowie die postpartale Indikation zur Atmungsüberwachung, Intubation und Langzeitbeatmung dienten der Erfassung des funktionellen Reifegrades der Neugeborenenlunge.

Die Ergebnisse zeigen eine deutlich unterschiedliche Hypopharynxaspirat- L/S- Ratio postpartal von durchschnittlich 2,42 bei respiratorisch unauffälligen, gesunden Neugeborenen gegenüber Neugeborenen mit postpartaler Asphyxie und einer L/S- Ratio von 1,43 bzw. Neugeborenen mit Hyalinemembransyndrom und einem L/S- Quotienten von 1,29.

Einen kontinuierlichen Abstieg der Aspirat- L/S- Ratio in den ersten Lebensstunden verzeichnet im Durchschnitt die Gruppe der respiratorisch unbeeinträchtigten Neugeborenen. Zu postpartalen Schwankungen im Verlauf der L/S- Ratio kommt es bei Neugeborenen mit postpartaler Asphyxie und Hyalinemembransyndrom.

Die Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß die postpartal ermittelte Hypopharynxaspirat- L/S- Ratio als ein zuverlässiger Indikator für die perinatale Lungenreife aber auch allgemeine kindliche Reife angesehen werden kann. Darüber hinaus scheint sie Prognosen über die weitere respiratorische Entwicklung der Neugeborenen zu erlauben.

V. Literaturverzeichnis

1. Abramovich, D. R., Keeping, J. D., Thom, H.: The Origin of Amniotic Fluid Lecithin.
Brit. J. Obstet. Gynecol. 82 (1975) 204 - 207
2. Adams, F. H., Fujiwara, T.: Surface Properties and Lipids from Lungs of Infants with HyM.- Disease.
J. Pediatr. 66: S. 357, 1965
3. Adams, F. H., Desilets, D. J., Towers, B.: Control of Flow of Fetal Lung Fluid at the Laryngeal Outlet.
Resp. Physiol. 2:302, 1967
4. Avery, M. E., Mead, J.: Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyalinemembrane- Disease.
J. Dis. Child 97, S. 517, 1959
5. Avery, M. E.: The Lung and its Disorders in the New-born Infant.
Philadelphia: W. B. Saunders Co., p. 114, 1964
6. Avery, M. E.: The Lung and its Disorders in the New-born Infant.
Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1968
7. Badham, L. P., Worth, H. G.: Critical Assessment of Phospholipid Measurement in Amniotic Fluid.
Clin. Chem. 21 (1975) S. 1441
8. Baum, J. D., Weller, P., Barr, P. et al.:
Lecithin/Sphingomyelin Ratios on Hypopharyngeal Aspirates from Newborn Infants.
Department of Paediatrics Univers. of Oxford,
Chapter in "Intensive Care in the Newborn". Ed:
Stern, L., Friis- Hansen, B., Kildeberg, P.
Masson Publishing USA, Inc. 1976
9. Barr, P., Jenkins, P., Baum, J. D.: L/S Ratio in Hypopharyngeal Aspirate of Newborn Infants.
Archives of Disease in Childhood 1975, 50, 856
10. Bhagwanani, S. G., Fahmy, D., Turnbull, A. C.:
Prediction of Neonatal RDS by Estimation of Amn. Fluid Lecithin.
The Lancet 1: 159:1972

11. Biezenski, J. J., Pomerance, W.: Studies on the Origin of Amn. Fluid Lipids.
Am. J. Obstet. an Gyn. 102:853, 1968
12. Blau, K.: Colour Stabilization of stained Phospholipid Spots in the Determination of the Amn. Fluid L/S Ratio.
Clin. Chim. Acta 64 (1975) S. 217
13. Blumenfeld, T. A., Driscoll, J. M.: L/S Ratio in tracheal and pharyngeal Aspirate in RDS.
Journal of Ped. 85, 403 (1974)
14. Blumenfeld, T. A., Cheskin, H. S., Shinitzky, M.: Mikroviskosity of Amn. Fluid Phospholipids, and its Importance in Determining fetal Lung Maturity.
Clin. Chem., 25 (1) 64 - 67, 1979
15. Borer, R. C. and Gluck, L.: L/S Ratio in Amn. Fluid. Laboratory Schedule, Department of Pediatrics, University of San Diego, California, USA, 1971
16. Borer, R. D., Gluck, L., Kulovich, M.: Prenatal Prediction of RDS.
Ped. Res. 5, 655, 1971
17. Borer, R. C., Kuhns, L. R.: Accuracy of Gastric Aspirate L/S Ratio and Chest Roentgenogramm on the Diagnosis of RDS.
Ped. Res. 8, 170, 1974
18. Bossi, E.: Die kardiorespiratorische Anpassung an das extrauterine Leben.
In: Pädiatrie in der Klinik und Praxis von Bachmann, K. D., Ewerbeck, H., Joppich, G.
Thieme Verlag Stuttgart 1978
19. Brumley, G. W., Chernik, V., et al.: Correlations of mechanical Stability, Morphology, pulmonary Surfactant, and Phospholipid Content in the Developing Lamb Lung.
J. Clin. Invest. 46 (1967) 863
20. Brumley, G. W., Hudson, W. A.: Lung Phospholipid and Surfactant Tension Correlations in Infants with and without HyM and in Adults.
Pediatrics 40:13, 1967

21. Bryson, M., Gabert, H.: Amn. Fluid L/S Ratio as an Assessment of fetal pulmonary Maturity.
Am. J. Obst. Gyn. 114:208, 1972
22. Buddecke, E.: Grundriss der Biochemie 3. Auflage
De Gruyter- Verlag, 1973
23. Callen, P., Goldsworthy, S. et al.: Mode of Delivery and the L/S Ratio.
Br. J. Obstet. Gynaecol, 86 (12) 965-8, 1979
24. Caspi, E., Schreyer, P., Weinraub, Z., Bokovsky, I.: Changes in amn. Fluid L/S Ratio following maternal Dexamethasone Administration.
Am. J. Obstet. Gynecol. 122, (1975) 327
25. Chapman, D.: Phase Transitions and Fluidity Characteristics of Lipids and Cell Membranes.
Quart. Rev. Biophys. 8 (1975) 185
26. Chernik und Avery ed., B. Sanders Co.: The Funktional Basis of Respiratory Pathology.
Philadelphia 15 (1972) Abb. Kendig et al..
27. Chu, J., Clements, J. A. et al.: Neonatal Pulmonary Ischemia. Part I: Clinical und Physiological Studies.
Pediatrics 40 (1967) 709
28. Clements, J. A., Brown, E. S., Johnson, R. P.: Pulmonary Surface Tension and the Mucous Lining of the Lung: Some Theoretical Considerations.
J. Appl. Physiol. 12 (1958) 262
29. Clements, J. A.: Sixth Bowditch Lecture: Surface phenomena in Relation to Pulmonary Function.
Physiologist 5: 11-28, 1962
30. Clements, J. A., Tierney, D.: In: Fenn, W. O., Rahn, H. Handbook of Physiology. Sec. 3, vol. II. American Physiological Society, Washington, D. C. 1964
31. Clements, J. A.: Assessments of the Risk of the Respiratory Distress Syndrome by a Rapid Test for Surfactant in amn. Fluid.
New. Engl. J. Med: 286, 1077 (1972)
32. Colacicco, G., Scarpelli, E. M.: Pulmonary Surfactants: Molecular Structure and Biological Activity. In: Biological Horizons in Surface Science, p. 367

Academic Press, New York 1973

33. Comroe, J. H.: In: Die Physiologie der Atmung. Herausgeber: Comroe F. K. Schattauerverlag Stuttgart - New York 1968
34. Condorelli, S., Cosmi, E. V., Scarpelli, E. M.:
Extrapulmonary Source of Amniotic Fluid Phospholipids
Amer. J. Obstet. Gynecol. 118 (1974) 842
35. Cowett, R. M.: Foam- Stability Test on Gastric Aspirate and the Diagnosis of RDS.
The New England: Journal of Medicine 1975
36. Davies, P. A., Robinson, R. J., Scopes, J. W.: Medical Care of Newborn Babies, Heinemann Medical Books, London 1972
37. Derivichian, D. G.: The Physical Chemistry of Phospholipids. In: Progress in Biophysics and Molecular Biology, 14, p. 263 (Eds. J. A. V. Butler, H. E. Huxley) Pergamon Press, Oxford 1964
38. Donald, J. R., Freeman, R. K.: Clinical Experience with the Amniotic Fluid L/S Ratio.
Am. Journ. 115, 547, Los Angeles, Dep. of Obstet. and Gynecol.
39. Dubowitz, L. M., Dubowitz, V., Goldberg, C.: Clinical Assessment of Gestational Age in the Newborn Infant.
J. Pediatr. 77:1, 1970
40. Dunn, L. S., Bhatnagar, A. S.: Use of the L/S Ratio in the Management of the Problem Obstetric Patient.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 687 (1973)
41. Evans, H. E., Keller, S., Mandl, I.: Lung Tissue Elastic Composition in Newborn Infants with the RDS and other Diseases.
J. Clin. Invest. 54 (1974) p. 213
42. Farrell, P. M., Zachman, R. D.: Induction of Choline Phosphotransferase an Lecithinsynthesis in the Fetal Lung by Corticosteroids.
Science, 179 (1973) 297 - 298
43. Farrell, P. M., Epstein, M. F. et al.: Lecithinsynthesis in Fetal Primate Tissues as Measured in Vivo.
Pediat. Res., 8:446 (1974)
44. Farrell, P. M., Lundgren, D. W., Adams, A. J.:
Choline- Kinase and Choline Phosphotransferase in

Developing Fetal Rat Lung.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 57 (1974) 696 - 701

45. Feer, E., Joppich, G.: Lehrbuch der Kinderheilkunde
23. Auflage, Ficherverlag - Stuttgart 1975.
Tab. 80, S. 831. Normalwerte der Blutgasanalyse.
46. Frosolono, M. F., Slivka, S.: Acyl Transferase Activities in Dog Lung Microsomes.
J. Lipid Res., 12: 96 (1971)
47. Fox, H. A., Sarkozi, L.: Lecithin Content in Hypopharyngeal Mucos of Newborn Infants.
Ped. Res. 8, 446 (1974)
48. Giesecking, R.: Elektronenmikroskopische Befunde beim Atemnotsyndrom.
Verh. dtsch. Ges. Path. 55 (1971) 22
49. Gitlin, D., Craig, J.M.: The Nature of the Hyaline Membrane in Asphyxia of the Newborn.
Pediatrics 17: 64, 1956
50. Giudicelli, Y., Pecquery, R. et al.: Studies of the Phospholipids in Tracheal Aspirate from Normal Full Term Newborn Infants. Comparison with Amniotic Fluid.
Clin. Chim. Acta 60 (1975) 335 - 346
51. Gluck, L., Sribney, M.: Synthesis of Phospholipids in the Lung of the Developing Rabbit Fetus.
Physiologist 8: 174 (1965)
52. Gluck, L., Motoyama, E. K.: The Biochemical Development of Surface Aktivität in Mammalian Lung. I. The Surface Aktive Phospholipids; the Separation and Distribution of Surface- Aktive Lecithin in the Lung of the Developing Rabbit Fetus.
Ped. Res. 1: S. 237, 1967
53. Gluck, L., Scribney, M., Kulovich, M.: The Biochemical Development of Surface Aktivität in Mammalian Lung. II. The Biosynthesis of Phospholipids in the Lung of the Developing Rabbit Fetus and Newborn.
Ped. Res. 1 : S. 247, 1967
54. Gluck, L., Landowne, R.A.: Biochemical Development of Surface Aktivität in Mammalian Lung. III. Structural Changes in Lung Lecithin During Development of the Rabbit Fetus and Newborn.

Ped. Res. 4 : S. 352, 1970

55. Gluck, L.: Biochemical Development of the Lung; Clinical Aspekts of Surfactant Development, RDS and the Intrauterine Assessment of Lung Maturity.
Clin. Obstet. Gyn. 14, S. 710 (1971)
56. Gluck, L., Kulovich, M.: Diagnosis of the Respiratory Distress Syndrome by Amniocentesis.
University of California, San Diego, Am J. Obstet. Gyn. 1971
57. Gluck, L.: Surfactant
Pediatr. Clin. N. Amer. 19 (1972) 325 - 331
58. Gluck, L., Kulovich, M., et al.: Biochemical Development of Surface Aktivity in Mammalian Lung. IV. Pulmonary Lecithin Synthesis in the Human Fetus and Newborn and the Etiologie of RDS.
Ped. Res. 6, 81 (1972)
59. Gluck, L., Kulovich, M.: The Effekts of Maternal Disease on Maturation of Human Fetal Lung.
Ped. Res. 6 : S. 409, 1972
60. Gluck, L., Kulovich, M.: Fetal Lung Development. Current Concepts.
Ped. Clin. North Am. 20 : 367 - 79 (1973)
61. Gluck, L., Kulovich, M.: L/S Ratio in Amniotic Fluid in Normal and Abnormal Pregnancy.
Am.J. Obstet. Gynecol. 115 : 539 - 46 (1973)
62. Gluck, L., Kulovich, M., Borer, R.C.: Estimates of Fetal Lung Maturity.
Clin. Perinatol 1 (1) 125 - 39 (1974)
63. Gluck, L., Kulovich, M., Borer, R. C., Keidel, W.: The Interpretation and Significance of the L/S Ratio in Amniotic Fluid.
Am. J. Obstet. Gynecol.: 120, 142 - 55 (1974)
64. Gluck, L., Kulovich, M.: Prenatal Diagnosis of Respiratory Distress Syndrome and its Basis.
Int. Aesthesiol. Clin. 12 (4) 29 - 35 (1974)
65. Gluck, L.: Fetal Maturity and Amniotic Fluid Surfactant Determinations. pp 189 - 207. In: Specallacy W. N. ed. Management of High Risk Pregnancy.
Baltimore Univer. Park Press : 76. WQ 175 M 266, 1975

66. Goerke, J.: Lung Surfactant.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 344 (1974) 241 - 261
67. Gold, E. M.: Introduction: A Statement of the Problems.
Proceedings of the National Conference for the Prevention of Mental Retardation through Improved Maternity Care.
Washington: USDHEW, pp. 1 - 2
68. Gruenwald, P.: Pulmonary Surfactant and Stability of Aeration in Young Human Fetuses.
Pediatrics 38 : 912, 1966
69. Gupta, J. M., Morris, M. M., Fisk, G. C.: Gastric Shake Test and Pharyngeal L/S Ratio in Newborn Infants.
Med. J. Austr. 2 (1) 7 - 8, 1978
70. Hallman, M., Gluck, L.: Phosphatidylglycerol in Lung Surfactant: I. Synthesis in Rat Lung Microsomes.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 60 : 1
71. Hallman, M., Raivio, K.: Studies on the Biosynthesis of Disaturated Lecithin of the Lung: The Importance of the Lysolecithin Pathway.
Pediatr. Res. 8 (11) 874 - 9, 1974
72. Hallman, M., Feldman, B., Gluck, L.: RDS: The Absence of Phosphatidylglycerol in Surfactant.
Pediatr. Res. (Abstract) 9 : 396, 1975
73. Hallman, M., Raivio, K.: Formation of Disaturated Lecithin through the Lysolecithin in the Lung of the Developing Rabbit.
Biol. Neonate 27 (1975) 329 - 38
74. Hobbins, J. C., Brock, W., et al.: L/S Ratio in Predicting Pulmonary Maturity in Utero.
Obstet. Gynecol 39, 660 (1972)
75. Hobel, C. J., Hyvarinen, M. A., et al.: Abnormal Fetal Heart Rate Patterns and Fetal Acidbase Balance in Low Birth Weight Infants in Relation to Respiratory Distress Syndrome.
Obstet. Gynecol. 39 (1972) 83 - 88
76. Hessler, J. R., Eitzman, D. V., et al.: The Influence of Acute Perinatal Asphyxia on the Development of Hyaline Membrane Disease (1975).

Univ. of Florida., Col. of Med., Depts. of Comparative Med., Ped. Path. Anesth. and Phy. Gainesville

77. James, L. S.: Perinatal Events and Respiratory Distress Syndrome.
New Engl. J. Med. 292. 1291 - 1292 (1975)
78. Jones, A. R., Sende, P.: The Newborn Gastric Aspirate. A Substrate for Evaluation of Fetal Pulmonary Maturity by the Foam Test.
Obstet. Gynecol. 43 (1974) 150 - 152
79. Kanto, W. P., Borer, R. C., Barr, M.: Tracheal Aspirate L/S Ratio and Recovery from RDS.
Ped. Res. 8, 447, 1974
80. Kanto, W. P., Borer, R. C.: Postnatal Changes in the L/S Ratio of Tracheal Aspirate from Infants with Severe RDS.
Journ. of Ped. 84, 921, 1974
81. Kanto, W. P., Kuhns, L. P., Borer, R. P., Roloff, D.W.: Failure of Serial Chest Radiographs to Predict Recovery from Respiratory Distress- Syndrome.
Am. J. Obstet. Gynecol. 131 (7) 757 - 60, 1978
82. Keuth, U.: Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen.
Springer, Berlin 1965
83. Keuth, U.: Das Atemnotsyndrom (Membransyndrom) und seine Behandlung.
Mschr. Kinderheilkunde 118 (1970) 52 - 64
84. Kikkawa, Y., Motoyama, E. K., Gluck, L.: Study of the Lungs of Fetal and Newborn Rabbits.
Amer. J. Path. 52 : 177 (1968)
85. King, R. J.: The Surfactant System of the Lung.
Federation Proc. 33 (1974) 2238 - 2247
86. Klaus, M. H., Clements, J. A. and Havel, R. J.: Composition of Surface Active Material Isolated from Beef Lung.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 47: S. 1858, 1961
87. Kuss, E.: Klinisch chemische Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft.
Gynäkologe, 7 (1974) 124 - 150

88. Kuss, E.: Biochemie und präpartale Diagnostik der Lungenreife. In: Mietens C. Das Atemnotsyndrom des Neugeborenen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977
89. Laweryns, J. M.: HyM- Disease. A Pathological Study of 55 Infants.
Arch. Dis. Child. 40 : 618, 1965
90. Lemons, J., Jaffe, R.: Amniotic Fluid L/S in the Diagnosis of the HyM- Disease.
Am. J. Obst. Gyn. 115, S. 233, 1973
91. Liebermann, J.: Pulmonary Plasminogenactivator Activity in Hyaline Membrane Disease.
Pediatr. Res. 3 (1969) 11
92. Lorenz, U., Rüttgers, H.: Significance of Amniotic Fluid Phospholipid Determination for the Prediction of Neonatal RDS.
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 101 - 111
Enke Verlag Stuttgart
93. Macklin, C. C.: The Pulmonary Alveolar Muroid Film and the Pneumonocytes.
Lancet 1 : 1099, 1954
94. Manzke, H., Simon, C.: Krankheiten des Neugeborenen.
In: Simon C.: Klinische Pädiatrie.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1976
95. Martin, C. B., Siassi, B., Hon, E. H.: Fetal Heart Rate Patterns and Neonatal Death in Low Birthweight Infants.
Obstet. Gynecol. 44 (1974) 503 - 510
96. Martin, K.: Physiologie und Pathologie des Atmungsbeginnes bei Neugeborenen.
In: Gerbershagen H. U., Frey R. und Müller K. P. Rehabilitation der Atmung. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1976
97. Mietens, C.: Das Atemnotsyndrom des Neugeborenen.
Symposium Bochum 1975, Thieme Verlag, Stuttgart, 1977
98. Mitnick, M., Demarco, B., Gibbons, J. M.: Amniotic Fluid Phosphatidylglycerol and Phosphatidylinositol Separated by Stepwise- Development Thinlayer Chromatography.
Clin. Chem., 26 (2) 277 - 81, 1980

99. Müller-Tyl, E., Lempert, J., et al.: Surface Properties of the Amniotic Fluid in Normal Pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 122 (1975) 295 - 300
100. Neergaard v., K.: Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen.
Z. gesamte Exp. Med. 66 (1921) 373 - 394
101. Nelson, N. M., Prod' hom, L. S.: Pulmonary Funktion in the Newborn Infant. O_2 Gradient.
J. Appl. Physiol. 18 : 534, 1963
102. Nelson, G. H.: Amniotic Fluid Phospholipid- Patterns in Normal and Abnormal Pregnancies.
Am. J. Obst. Gyn. 109, S. 1072 (1969)
103. Nelson, G. H., Lawson, S. W.: Further Observation on the Relationship between the Amniotic Fluid Lecithin Maturity.
Am. J. Obst. Gyn. 117, S. 577 (1973)
104. Nelson, G. H.: Risk of Respiratory Distress Syndrome as Determined by Amniotic Fluid Lecithin Concentration.
Amer. J. Obstet. Gynecol 121 (1975) 753 - 755
105. Obladen, M., Meritt, T. A.: Alterations in Tracheal Phospholipid Composition during RDS.
Ped. Res.: 10, S. 465 (1976)
106. Obladen, M., Gluck, L.: RDS and Tracheal Phospholipid Composition in Twins: Independent of Gest. Age.
La Jolla, Californien (1977) 799
107. Parkinson, C. E., Harvey, D., Talbert, D.: Surface Properties of Amniotic Fluid Bubbles.
Biol. Neonate, 25 (1974) 289 - 299
108. Parkinson, C. E., Supramaniam, G., Harvey, D.: Bubble Clicking in Pharyngeal Aspirate Compared with L/S Ratio.
Biol. Neonate, 34 (5-6) 269 - 274 (1978)
109. Pattle, R. E.: Properties, Funktion and Origin of the Alveolar Lining Layer.
Proc. Roy. Soc. London. Ser. B. 148 (1958) 217 - 240

110. Pattle, R. E., Claireaux, A. E.: Inability to Form a Lung Lining Film as a Cause of the RDS in the New-born.
Lancet, 2 : 469 (1962)
111. Pattle, R. E.: The Lining Layer of the Lung Alveoli.
Brit. Med. Bull., 19 : 41 (1963)
112. Peleg, D., Goldman, J. A.: The Assessment of Lung Maturity in Infants of Diabetic Mothers, by Means of L/S Ratio Determination in Tracheopharyngeal Aspirate.
J. Perinat. Med., 7 (5) 257 - 261 (1979)
113. Platzker, A., Clements, J., Tooley, W.: Surfactant Development in the Human Fetal Lungs.
Clin. Re., 19 : 232 (1974)
114. Potter, E. L., Bohlender, G. P.: Lungensekretionsfunktion.
Am. J. Obst. Gyn. 42 : 14 (1941)
115. Reynolds, E. O. R., Orzalesi, M. M., et al.: Surface-Properties of Saline Extracts from Lungs of New-born Infants.
Acta Paediat. Scand., 54 / 511 (1965)
116. Reynolds, E. O. R., Robertson, N. R. C.: HyM Disease, RDS an Surfactant Deficiency.
Pediatrics 42 : 758, 1968
117. Rokos, J., Vaeurson, O.: HyM- Disease in Twins.
Pediatrics 42 : 204 (1968)
118. Rome, R. M., Glover, J. J., Simmons, S. C.: The Benefits and Risks of Amniocentesis for the Assessment of Fetal Lung Maturity.
Brit. J. Obstet. Gynecol. 82 (1975) 662 - 668
119. Roux, J. F., Nakamura, J., Frosolono, M.: Fatty Acid Composition and Concentration of Lecithin in the Acetone Fraktion of Amniotic Fluid Phospholipid.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 119 (1974) 838 - 843
120. Rudolph, A. J., Smith, C. A.: Idiopathic Respiratory Distress Syndrome of the Newborn.
J. Pediatr. 57 : 905, 1960
121. Ryan, G. T., Ivy, R., Pearson, J. W.: Fetal Bleeding

as a Major Hazard of Amniocentesis.

Obstet. Gynecol. 40 (1972) 702 - 706

122. Saule, H.: Antiatelektasfaktor (Surfactant) und Hyaline- Membranen- Krankheit bei Frühgeborenen.

Med. Klin. 70 (1975) 409 - 415

123. Scarpelli, E. M.: The Lung, Tracheal Fluid and Lipid Metabolism of the Fetus.

Pediatrics 40 : S. 951, 1967

124. Scarpelli, E. M., Agasso, E. J., Kikkawa, Y.: Demonstration of the Significance of Pulmonary Surfactants at Birth.

Resp. Physiol. 12 (1971) 110 - 122

125. Scarpelli, E. M., Condorelli, S., Colacicco, G., Cosmi, E. V.: Lamb Fetal Pulmonary Fluid. II. Fate of Phosphatidyl- Choline.

Pediat. Res. 9 (1975) 195 - 201

126. Schultz, F. M., Jimenez, J. M., et al.: Fetal Lung Maturation. I. Phosphatidic Acid Phosphohydrolase in Rabbit Lung.

Gynecol. Invest. 5 (1974) 222 - 229

127. Setnikar, L., Agostini, E., Taglietti, A.: The Fetal Lung, a Source of Amniotic Fluid.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101 : 842 (1949)

128. Shelley, S. A., Takagi, L. R., Balis, J. U.: Assessment of Surfactant Activity in Amniotic Fluid for Evaluation of Fetal Lung Maturity.

Amer. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973) 369 - 376

129. Silverman, W., Silverman, R.: Letter to the Editor. Lancet 2 : 588, 1958

130. Smith, B. T., Torday, J. S., Giroud, C. J. P.:

Evidence for Different Gestation- Dependent Effects of Cortisol on Cultured Fetal Lung Cells.

J. Clin. Invest. 53 (1974) 1518 - 1525

131. Spellacy, W. N., Bui, W. C., et al.: Amniotic Fluid L/S Ratio as an Index of Fetal Maturity.

Obst. Gyn. 39, S. 852. New York 1972

132. Spellacy, W. N., Bui, W. C., et al.: Human Amniotic Fluid Lecithin/Sphingomyelin Ratio Changes with

Estrogen or Glucocorticoid Treatment.

- Amer. J. Obstet. Gynecol. 115 (1973) 216 - 218
133. Stahlmann, M., Le Quire, V. S., Young, W. C., et al.: Pathophysiology of the Respiratory Distress in New-born Lambs, Circulatory, Biochemical and pathological Considerations.
Amer. J. Dis. Child., 108 : 375, 1964
134. Stossel, T. P., Mason, R. J., et al.: Isolation and Properties of Phagocytic Vesicles. II. Alveolar Macrophages.
J. Clin. Invest. 51 (1972) 604 - 614
135. Thannhauser, S. J., Benotti, J., et al.: Isolation and Properties of Hydrolecithine (Dipalmityl-Lecithin) from Lung, its occurrence in the Sphingomyelin Fraction of Animal Tissues.
J. Biol. Chem. 166 (1946) 669 - 675
136. Tierney, D. F., Clements, J. A., Trahan, H. J.: Rates of Replacement of Lecithins and Alveolar Instability in Rat Lungs.
Amer. J. Physiol. 213 (1967) 671 - 676
137. Torday, J. S., Smith, B. T., et al.: The Rabbit Fetal Lung as a Glucocorticoid Target Tissue.
Endocrinology, 96 (1975) 1462 - 1467
138. Tori, D. A., Krauss, A. N., Auld, P. A. M.: Serial Studies of Lung Volume and VA/Q in Hyaline Membrane Disease.
Pediatr. Res. 7 (1973) 82 - 88
139. Weibel, E. R., Gil, J.: Elektronenmikroskopische Demonstration of an Extracellular Duplex Lining Layer of Alveoli.
Respir. Physiol. 4 (1968) 42
140. Wenner, J.: Idiopathisches Atemnotsyndrom der Neugeborenen.
Arch. Kinderheilk. 171 : 209 - 216, 1964
141. Wenner, J.: Ätiologie und Pathophysiologie des Atemnotsyndromes in: Mietens, C. Das Atemnotsyndrom des Neugeborenen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977

142. Whitfield, C. R., Sproule, W. B.: Prediction of the Neonatal Respiratory Distress Syndrome.
The Lancet 1 : 382 (1972)
143. Wierich, W., Hartung, W.: Pathologie des Atemnotsyndroms. In: Mietens, C. Das Atemnotsyndrom des Neugeborenen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977
144. Wortmann, W., Kasparow, M., Touchstone, J. C.:
Lipids 7 (1972) 420
145. Wortmann, W., Touchstone, J. C.: Methods for Determination of Specific Activity by Thin Layer Chromatography. In: Quantitative Thin Layer Chromatography, J. C. Touchstone ed. p. 24. New York: Wiley Interscience 1973
146. Wortmann, W., Wortmann, B., Schnabel, C., Touchstone, J. C.: Rapid Determination of Estriol of Pregnancy by Spectro-densitometry of Thin Layer Chromatograms.
J. Chromatogr. Sci 12, 377 (1974)
147. Wortmann, W., Melchert, F.: Der Lecithin/Sphingomyelin-Quotient bestimmt nach einer modifizierten Methode und HPL im Fruchtwasser.
Zbl. Gynäk. 98 : 729, 1976
148. Wortmann, W., Gerbershagen, H. U.: Eine modifizierte Methode zur Bestimmung der Phospholipide Lecithin und Sphingomyelin und ihre Bedeutung bezüglich der perinatalen Lungenreife.
Klinik Mainz, 1977

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof. Dr. V. Friedberg für die Übernahme
des Referates und
Herrn Prof. Dr. P. Knapstein für die Übernahme
des Korreferates
herzlichst danken.
Herrn Dr. W. Wortmann gilt für die Überlassung
des Themas und seinen fachlichen Rat
mein ganz besonderer Dank.
Frau Dr. B. Wortmann danke ich für die
Aufmerksamkeit bei der Ausführung der
Laboranalysen.

L e b e n s l a u f

Am 19. September 1951 wurde ich als Sohn der Eheleute Hermann und Cäcilie Derstroff geb. Denk in Zweibrücken geboren.

Von 1958 bis 1962 Besuch der Volksschule in Zweibrücken, anschließend Eintritt in das altsprachliche Herzog-Wolfgang- Gymnasium in Zweibrücken. Dort Ablegen der Reifeprüfung im Juni 1970. Nach über zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg- Universität in Mainz. Ablegen des Medizinischen Staatsexamens und Erlangen der Approbation zum Arzt im Oktober 1979.

Seit November 1979 bin ich als Assistenzarzt am Kreis-krankenhaus Idstein in der Chirurgie tätig.

